

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

511

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André GIRARD

Né à Avesnes, le 23 août 1892

SUR L'IMMUNISATION

par la voie gastro-intestinale

ET SON

Application au Traitement

DES INFECTIONS TYPHOÏDIQUES

Président : M. GILBERT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15,

1921

Digitized by the Internet Archive
in 2026

511

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André GIRARD

Né à Avesnes, le 23 août 1892

SUR L'IMMUNISATION

par la voie gastro-intestinale

ET SON

Application au Traitement
DES INFECTIONS TYPHOÏDIQUES



Président : M. GILBERT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	{ ACHARD
	{ WIDAL
	{ GILBERT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	{ CHAUFFARD
Clinique des maladies des enfants.	{ MARFAN
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	{ NOBECOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DUPRÉ
Clinique des maladies du système nerveux.	JEANSELME
Clinique des maladies contagieuses	PIERRE MARIE
	TEISSIER
Clinique chirurgicale	{ DELBET
	{ GOSSET
	{ LEJARS
Clinique ophtalmologique	{ HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires.	{ DE LAPERSONNE
	{ LEGUEU
Clinique d'accouchements	{ BAR
	{ COUVELAIRE
	{ BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNE-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA SŒUR MARCELLE

A MES AMIS

LES DOCTEURS SRAER ET DAMAGNEZ

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

M. le Docteur L. FOURNIER

Médecin de l'hôpital Cochin

Je dédie cette thèse, en témoignage de profonde reconnaissance et d'affectueux attachement.

A M. le Professeur A. GILBERT

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MM. les Docteurs PICQUÉ (*in memoriam*), BAUDET,
GRÉGOIRE, CHEVRIER, CAUSSADE, Professeur
GILBERT, Professeur COUVELAIRE, Professeur
NOBÉCOURT.

Externat

M. Le Professeur agrégé SCHWARTZ
Membre de l'Académie de Médecine

M. le Docteur LOUIS FOURNIER
Médecin de l'hôpital Cochin

M. le professeur LOUIS RÉNON
Médecin de l'hôpital Necker

M. le Professeur HUTINEL
Membre de l'Académie de Médecine

MM. les Docteurs GUENOT, BLOCH, CHABROL
MAILLET, NADAL

A M. le Médecin-Major WORMS
Professeur agrégé du Val-de-Grâce

SUR L'IMMUNISATION

par la voie gastro-intestinale

ET

Son application au Traitement

des infections typhoïdiques

INTRODUCTION

Les premiers efforts qui furent faits pour opposer aux infections du groupe typhique au traitement pathogénique spécifique, remontent à une vingtaine d'années environ.

Frænkel à Hambourg eut le mérite d'inaugurer en octobre 1893 la vaccinothérapie antityphique.

La balnéothérapie que Brandt avait préconisée dès l'année 1877, était restée jusque-là le seul traitement vraiment systématique de ces infections.

La méthode de Brandt s'était très rapidement vulgarisée en France, grâce aux efforts de Glenard, Bouveret, Juhel Renoy.

En fait, malgré les grandes difficultés de sa réalisation pratique, malgré les fatigues qu'elle impose à l'en-

tourage des malades, malgré le matériel encombrant qu'elle exige et qui en limite trop souvent l'emploi, la balnéothérapie s'imposa par ses succès mêmes : les malades ainsi traités montrent une amélioration rapide, l'état typhique s'atténue, le cœur est fort, la fièvre moins élevée et, dans l'ensemble, la mortalité s'abaisse au taux moyen de 8 à 11 o/o au lieu de 14 à 18.

Mais la balnéothérapie de Brandt ne constituait à proprement parler qu'une médication symptomatique, un excellent adjuvant, la thérapeutique spécifique de la fièvre typhoïde restait à découvrir.

Partant de cette idée que la guérison ne survient que lorsque l'organisme s'est progressivement immunisé sous l'influence des germes infectants eux-mêmes agissant comme antigène vaccinant, Fränkel se proposa de hâter l'apparition de cette immunité, au cours même de la maladie, en injectant à ses typhiques des émulsions de bacilles tués. Cinquante-sept malades furent ainsi traités avec des résultats encourageants. En 1896, Wright et ses élèves, au cours de leurs belles recherches sur l'immunité reprirent et développèrent les expériences de Fränkel.

Depuis lors un grand nombre de travaux ont été publiés sur ce sujet, tant en France qu'à l'étranger, et, malgré les conclusions nettement favorables de presque tous les auteurs, Gauchery en 1914 ne relevait encore dans une statistique mondiale que 2.300 cas de fièvres typhoïdes traitées par la bactériothérapie.

Comment expliquer ce retard dans la généralisation d'une méthode qui, dans son ensemble fait baisser

encore de près de moitié la mortalité déjà très diminuée depuis Brandt ?

Faut-il l'expliquer par la difficulté de se procurer le vaccin injectable ? Mais depuis 1910 le vaccin préparé sur une grande échelle pour l'immunisation préventive est entre toutes les mains. Faut-il incriminer l'incertitude de la technique ? Quel qu'ait été le vaccin employé et la méthode adoptée les résultats se sont montrés comparables et sensiblement égaux. Ne pourrait-on chercher cette cause dans les réactions générales souvent vives, parfois même inquiétantes qu'entraîne l'inoculation sous la peau des corps microbiens, dans la douleur qui lui fait suite et qui éveille tant d'appréhension chez les sujets appelés à la subir ?

Ceux d'entre nous qui ont vacciné des corps de troupe en campagne savent bien de quels efforts de persuasion et même de quelles menaces ils durent user pour mener à bien la tâche à eux confiée, ils savent aussi comment l'élite intelligente de ces corps de troupe, les officiers et les médecins eux-mêmes tentaient parfois de se soustraire à ces vaccinations réglementées. Devant cette hostilité générale irréfléchie et mal avouée contre une méthode qui a pourtant en sa faveur d'admirables statistiques, comment s'étonner que le médecin, appelé auprès d'un typhique, éprouve quelque difficulté à faire accepter par l'entourage des injections répétées de vaccin en admettant que lui-même soit convaincu de leur innocuité constante et complète.

Toute thérapeutique qui entraîne comme conséquence une réaction générale fâcheuse et expose à des

dangers, *si disproportionnés soient-ils avec les résultats d'ensemble*, est d'avance condamnée à une vulgarisation lente.

Tandis que se poursuivait l'étude de la vaccinothérapie par voie sous-cutanée, quelques auteurs tentaient de réaliser l'immunisation de l'organisme, et plus encore l'immunisation de la muqueuse intestinale, au cours même de la maladie en portant à son contact les corps microbiens tués. « La fièvre typhoïde, disaient Courmont et Rochaix, est une septicémie de longue durée ; les réactions de défense de l'organisme qui amènent la guérison progressive, se développent très probablement à mesure qu'un plus grand nombre de bacilles d'Eberth meurent, ayant terminé leur évolution ; ce sont très certainement ces cadavres microbiens qui jouent le plus grand rôle dans la production des anticorps.

Si on peut introduire hâtivement et de façon inoffensive dans l'organisme, sans réaction brutale de celui-ci, ces déchets microbiens, on a le droit d'espérer, non une guérison brusque, mais une défervescence plus rapide, une maladie plus courte ». En fait, les essais d'application de la vaccinothérapie digestive au traitement des infections typhoïdiques, donnèrent à ceux qui les ont entrepris, des résultats si nets, si encourageants dans leur ensemble qu'ils paraissent pour le moins égaler tous ceux obtenus par la bactériothérapie sous-cutanée. Or ici, absence complète de toute réaction, pas le moindre mouvement thermique quelle qu'ait été la dose de vaccin utilisée. Cette inocuité parfaite de la méthode doit, selon nous, être mise très en relief, elle en cons-

titue l'avantage principal, elle en autorise l'expérimentation sur la plus large échelle, elle permet au médecin de relâcher quelque peu sa surveillance, elle rend la plupart du temps, inutile la balnéation si pénible pour les malades, et plus encore pour leur entourage.

Nous avons pu voir au cours de la guerre dans le service du Dr Fournier, à l'hôpital Cochin un certain nombre de typhiques qui, pour tout traitement, absorbaient matin et soir une émulsion de bacilles stérilisée, avec autant d'aisance qu'ils eussent pris un verre d'eau de Vichy.

Les résultats obtenus par notre maître durant six années d'expérimentation clinique et ceux que nous avons observés nous-même, nous ont paru si favorables que nous avons cru intéressant de les rapporter dans ce modeste travail.

Nous tenons à remercier ici très vivement MM. Fournier et Schwartz pour les précieux documents statistiques et les observations qu'ils ont bien voulu nous communiquer, concernant les 200 malades environ qu'ils ont personnellement suivis depuis 1915.

Avant d'aborder l'étude clinique qui fait l'objet principal de cette thèse, nous allons retracer avec quelques détails l'historique de l'immunisation par la voie gastro-intestinale, nous essaierons d'en interpréter le mécanisme, puis, pour permettre une juste comparaison, nous résumerons, d'après les études nombreuses déjà parues les résultats favorables et aussi les inconvénients de la vaccinothérapie sous-cutanée.

HISTORIQUE

L'histoire de la vaccinothérapie antityphique *per os* est intimement liée à celle des nombreuses tentatives qui furent faites durant ces vingt dernières années pour réaliser, par absorption digestive, l'état d'immunité contre les agents infectieux les plus divers.

C'est au cours de la petite épidémie de peste qui sévit à Naples en 1901, que Mercatelli tenta pour la première fois de vacciner des animaux par la voie gastro-intestinale, en faisant ingérer à des cobayes des bacilles de Yersin tués par la chaleur. Dans quelques cas favorables l'état d'immunité fut réalisé.

Wakulenko l'année suivante entreprit des recherches analogues sur le bacille typhique et le bacille du cholera. Il fit absorber à des lapins, tous les jours ou à intervalles plus espacés, des émulsions de microbes tués et constata après quatorze jours une augmentation du taux de l'agglutination qui passa de $1/20$ à $1/500$ pour l'Eberth et de $1/60$ à $1/120$ pour le bacille virgule de Koch.

En 1903, Kurt et Korte expérimentent sur le bacille paratyphique B, mais les microbes vivants qu'ils font

absorber au cobaye et à la souris ne déterminent aucune immunité.

Loeffler reprend l'année suivante ces expériences, ayant constaté que les produits microbiens convenablement desséchés peuvent être portés à 120 degrés sans perdre leur toxicité ni leur pouvoir antigénique, il tente d'immuniser des cobayes par les voies intrapéritonéale et sous-cutanée avec des bacilles typhiques ainsi préparés et n'y parvient pas, tant est grande la toxicité du produit ; par contre l'ingestion de poudre vaccinale confère une immunité de courte durée, ne dépassant pas dix-huit jours, et à cet égard les bacilles morts se montrent plus actifs que les bacilles atténués.

Par contre Tchitchkine, la même année, administre à des lapins des cultures d'Eberth tuées par chauffage à 60 degrés et ne réussit pas à les vacciner. Elargissant ensuite ses expériences il parvient à réaliser une immunité assez faible contre l'infection botulique, en faisant ingérer au lapin la toxine filtrée. Avec le streptocoque il n'enregistre que des insuccès.

En 1907, Calmette, Guérin et Breton tentent aussi d'immuniser le cobaye par ingestion contre l'infection tuberculeuse expérimentale, ils n'obtiennent que des résultats incertains.

Breton et Petit en 1908 poursuivent des études analogues sur la diphtérie, tandis que Fornario, sur le conseil de Calmette, dans des expériences très précises, réalise la vaccination antipesteuse chez le lapin et le cobaye par ingestion de bacilles tués. Il constate que, deux jours après l'ingestion de la première dose vacci-

nale, la réaction de déviation du complément apparaît déjà dans le sang des animaux en expérience. Cinq mois plus tard il note encore la présence d'anticorps pesteux dans leur sérum.

Dapter, de son côté, signale que des souris à qui on a fait absorber pendant trois ou quatre jours consécutifs des bacilles dysentériques tués et desséchés dans le vide, résistent à la dose minime mortelle de bacilles vivants introduite sous la peau, tandis que tous les témoins meurent en trois ou quatre jours. A la suite d'une courte phase négative l'immunité s'établit et persiste cinq à six semaines.

A la même époque encore Yoshida reprend et confirme les expériences antérieures de Laeffler, de Wolf, de Banhof : les souris qu'il a vaccinées contre le paratyphique B. et le « Typhus des souris » résistent à l'infection par voie digestive.

Bruckner, après avoir nourri trente souris avec du bacille paratyphique B. vivant pendant huit jours, les inocule par voie sous-cutanée : deux meurent, vingt-huit résistent tandis que tous les témoins succombent à l'infection. H. Vincent par contre rapporte une série d'expériences négatives poursuivies dans des conditions analogues sur le cobaye.

Au cours de l'année 1911, M. Courmont et Rochaix, dans une série de communications à l'Académie des Sciences, font connaître les résultats de longues et minutieuses recherches sur l'état d'immunité réalisé chez l'animal, puis chez l'homme par l'absorption de cultures totales de bacille typhique.

Ayant constaté que l'ingestion des bouillons vaccinaux déterminait chez l'animal de l'hyperthermie et de la diarrhée profuse, ils adoptèrent de façon exclusive la voie intestinale. Les cultures sur bouillon peptoné âgées de huit jours étaient stérilisées à 53 degrés, puis introduites sous forme de lavements laudanisés dans le gros intestin du lapin, à la dose de 100 centimètres cubes. Trois lavements, administrés à quelques jours d'intervalle, conféraient à l'animal une immunité qui atteignait son maximum vers le quinzième jour et lui permettait de résister presque sans symptômes à l'injection intraveineuse de 1 centimètre cube de culture virulente, qui tuait les témoins en vingt-huit heures.

De plus, les animaux vaccinés supportaient l'injection intraveineuse de trois doses mortelles de bacilles tués et leur sérum était capable de neutraliser *in vitro* la toxicité de ces mêmes bacilles. Cette immunité était encore solide après trois mois et appréciable après six.

Chez l'homme dix à vingt jours après l'administration des trois lavements vaccinaux, les auteurs constatent la présence d'anticorps dans le sérum sanguin : le dixième jour le pouvoir agglutinant monte à 1/30, le pouvoir bactériolytique à 1/15 ou 1/20, le pouvoir bactéricide s'élève à 1/200, puis 1/500 voire même 1/1000.

Elargissant ensuite le cadre de leurs recherches, MM. Courmont et Rochaix montrèrent que l'on peut, dans les mêmes conditions expérimentales, réaliser une vaccination complète contre le bacille pyocyanique et une immunité partielle contre le staphylococcus pyogenes aureus.

A la même époque MM. Melchnikoff et Besredka rendaient compte d'une expérience au cours de laquelle deux chimpanzés reçurent chacun une dose de 15 centimètres cubes de culture typhique tuée à 60 degrés. Malgré la très faible dose ingérée, un des deux animaux résista à l'épreuve virulente.

Combe de son côté rapportait quelques expériences négatives.

Enfin Duncan en Amérique, s'inspirant de l'exemple des animaux, qui guérissent leurs blessures en les léchant sans cesse, préconise un mode de traitement des plaies infectées qui consiste à faire absorber par la voie digestive les sécrétions purulentes soigneusement recueillies.

Malgré les observations intéressantes qu'il rapporte, son exemple ne semble pas avoir été suivi.

En 1912, MM. Courmont et Rochaix poursuivant le cours logique de leurs recherches sur l'immunisation intestinale, entreprennent avec le concours de MM. Lesieur, Mollard, Bret et Mousset, les premiers essais de bactériothérapie digestive au cours des infections typhoïdiques. Nous aurons plus tard l'occasion d'analyser leurs résultats.

La même année, Tessier, Duvoir et Gastinel tentent de remplacer la vaccination antivariolique tégumentaire, par l'ingestion de vaccin jennérien et constatent que l'immunité est bien réalisée par cette voie, mais qu'elle est tardive, exige des doses élevées et n'apparaît qu'après une phase négative accentuée.

Quelques mois plus tard une commission constituée à Londres, sous la direction de David Bruce, Leish-

mann, Almrotte, Wright..., après avoir fait absorber à plusieurs hommes sains et « neufs », des capsules renfermant des bacilles typhiques morts, ne trouvent que de faibles modifications du pouvoir agglutinant et de l'index phagocytaire de leur sérum.

A la même époque MM. Lumière et Chevrotier entreprirent des travaux, qui aboutirent aux conclusions suivantes : Si on fait absorber à un animal sous forme de capsules kératinisées, une poudre vaccinale constituée par des bacilles d'Eberth, des *B. coli*, des Para A et Para B, mélangés dans le rapport de leur toxicité (300 du 1^{er}, 180 du 2^e, 120 pour le 3^e et 120 pour le 4^e), après chauffage et dessiccation instantanée à 50 degrés, on peut réaliser un état d'immunité solide. Il faudra toutefois employer des corps microbiens débarrassés avec soin de leurs exotoxines et les administrer à la dose minima de 6 milligrammes par kilo d'animal en trois fractions, à huit jours d'intervalle.

Chaque milligramme de poudre correspondait à 500 millions de germes. Quatre mois après leur vaccination les animaux ont pu recevoir simultanément une dose mortelle de chacune des quatre cultures virulentes, sans aucun trouble ; les témoins succombaient en vingt-quatre heures. Après une année les animaux se montraient encore fortement immunisés.

La méthode appliquée à l'homme sur une large échelle, semble avoir donné des résultats satisfaisants. En 1915, M. A. Lumière signalait que 20.000 vaccinations avaient été pratiquées dans 350 centres typhogènes (1).

1. Signalons en particulier l'expérience du village de Blanzv-sur-

Dubarry, la même année rapportait 375 cas d'entérovaccination entièrement efficace chez des prisonniers de guerre décimés par une épidémie.

Le dernier mot n'était pas dit encore sur l'immunisation antityphique *per os*. La guerre finie M. Besredka remit à nouveau la question sur le chantier, s'attachant surtout à découvrir le processus de l'infection et le mécanisme de la vaccination. Les travaux sur la dysenterie bacillaire, la paratyphoïde et l'infection éberthienne expérimentales allaient éclairer d'un jour nouveau le problème si ardu de l'immunité.

Fismes (Marne), décimé depuis cinquante ans par la fièvre typhoïde et fournissant encore une moyenne de 2 cas par mois avant la vaccination.

Aucun cas nouveau ne fut signalé pendant les neuf mois qui suivirent la vaccination générale des habitants, entreprise sur l'initiative du maire et les conseils du médecin du village.

CONDITIONS DE L'IMMUNISATION

De cette longue série d'expériences, trop souvent parcellaires, qui s'échelonnent sur les vingt dernières années, et malgré les contradictions que l'on rencontre çà et là, plusieurs faits semblent se dégager avec netteté.

D'abord la réalité de l'absorption intestinale vis-à-vis des cadavres microbiens et la possibilité d'obtenir par son intermédiaire un état d'immunité, ne sauraient plus être mises en doute. D'ailleurs Cantacuzène et Riegler ont montré, il y a longtemps déjà, que des bacilles morveux tués et ingérés pénétraient à travers l'épithélium digestif se retrouvaient dans les ganglions et jusque dans la circulation générale où ils étaient détruits.

En second lieu, le fait que d'habiles expérimentateurs ont échoué là où d'autres ont pleinement réussi, tend à montrer le rôle que les conditions expérimentales d'apparence secondaires peuvent jouer dans le succès de ces expériences.

Malgré l'incertitude qui règne encore sur l'influence déterminante de ces conditions accessoires, quelle idée peut-on se faire à l'heure actuelle du mécanisme intime de l'immunisation *per os* ?

Loeffler, dès 1904, essayant d'interpréter les expériences de vaccination qu'il avait réalisées sur la souris par l'absorption de sa poudre vaccinale, concluait à l'existence « d'une nouvelle sorte d'immunité limitée aux organes servant de porte d'entrée à l'infection ». Il expliquait ainsi le très faible taux des agglutinines constatées dans le sang.

Vers la même époque Wassermann et Citron, dans un travail sur les lieux de production des substances immunisantes typhiques, constataient qu'à la suite d'injections vaccinales, le maximum d'anticorps s'observait dans le sang, l'exsudat pleural ou péritonéal, suivant que les corps bacillaires avaient été introduits dans les veines, la plèvre ou le péritoine. Si on ampute l'oreille d'un lapin qui a été préalablement injecté dans le tissu cellulaire de cet organe, on voit le pouvoir bactéricide du sang baisser dans de fortes proportions.

Leishmann, injectant 1 centimètre cube d'émulsion de corps bacillaires au centre de deux périostites éberthiennes, vit ces lésions « fondre en trois jours ».

Cette intéressante expérience comporte plusieurs enseignements : 1^o elle montre que le pouvoir de provoquer des réactions d'immunité appartient non pas aux microbes vivants ni à leurs produits de sécrétion, mais aux bacilles morts ; 2^o elle démontre l'existence de l'immunité locale ; 3^o elle tend encore à prouver que chez des sujets en puissance d'injections typhoparatyphoïdiques, la phase négative de Wright ne se produit pas, cette déduction étant, nous le verrons plus loin, en parfait accord avec les constatations cliniques.

Pendant de nombreuses années la conception classique, qui faisait des anticorps libres dans le sérum sanguin, les agents actifs, les facteurs mêmes de l'immunité, ne permit pas de tirer des expériences publiées et des faits d'observation connus, toutes les conclusions qu'ils comportaient. Depuis longtemps cependant M. le professeur Widal et ses élèves avaient développé cette opinion, que la présence dans le sérum sanguin des anticorps et des agglutinines en particulier, était corrélative de l'état d'infection et non des réactions d'immunité. Besredka a essayé récemment de démontrer la complète indépendance de ces deux éléments : présence d'anticorps, existence corrélative de l'immunité.

Déjà, MM. Courmont et Rochaix avaient signalé dès 1912 que si on étudie chez l'homme vacciné par lavements, les pouvoirs agglutinant, bactéricide et bactériolytique du sérum sanguin, on constate que les trois courbes ne sont pas superposables et chez l'animal elles ne montrent aucun parallélisme avec le degré de l'immunité.

De ses expériences M. Besredka conclut qu'en ce qui concerne les bacilles du groupe typhique (1) l'immunité est toujours un phénomène *d'essence locale* : Qu'il s'agisse de l'immunité naturelle du lapin, qui prend l'infection par la voie digestive si on provoque la desquamation de sa muqueuse intestinale en lui faisant ingérer de la bile, qu'il s'agisse de l'immunité acquise par l'animal à la suite d'une infection légère,

1. Auxquels il faut joindre le bacille dysentérique.

sans production d'anticorps, qu'il s'agisse même de la vaccination obtenue par injection intraveineuse ou sous-cutanée de corps bacillaires, qu'il s'agisse enfin et surtout de la vaccination *per os*. Cette dernière se réalise avec beaucoup de facilité, en dix jours chez la souris, chez le lapin, par contre, il convient de préparer l'animal par ingestion de bile, la muqueuse desquarrée, décapée en quelque sorte, devient aisément perméable aux corps microbiens, qui arrivent ainsi directement au contact des cellules sensibles des follicules clos.

Fait remarquable et qu'il importe de souligner : *l'immunité qui s'établit ainsi ne comporte pas du tout la production d'anticorps dans le sérum, elle fait à l'organisme le minimum de violence, bien plus, elle s'établit dans les trois jours, c'est-à-dire plus vite que les anticorps n'apparaissent d'habitude.*

La bile de bœuf serait-elle seule capable d'accroître la perméabilité de la muqueuse intestinale vis-à-vis des corps microbiens ? M. Besredka ne le pense pas.

Il ne serait pas illogique non plus d'admettre que les cultures totales de bacille d'Eberth, qui donnèrent à MM. Courmont et Rochaix des succès si constants, contiennent des substances solubles capables, soit d'exercer directement une action décapante à la manière de la bile, soit d'agir indirectement en exagérant la sécrétion biliaire propre du sujet. Ce point pourtant mériterait d'être soigneusement revu, car MM. Lumière et Chevrotier pensent au contraire que les exotoxines exercent une action inhibitrice sur la diapédèse intes-

tinale et s'opposent par chimiotactisme négatif à l'absorption des corps microbiens.

Mais nous venons de voir que la barrière naturelle qu'oppose l'intestin à la pénétration des antigènes, est fort inégale suivant l'espèce animale considérée, cette inégalité, jointe à l'impossibilité de mesurer le degré d'immunisation acquise, par le dosage des anticorps, rend impossible l'étude expérimentale de la vaccination *per os* chez l'homme.

Seules les observations faites sur une grande échelle rendront compte de sa valeur préventive. De même, aucune donnée expérimentale ne permet encore de discuter la manière dont se comporte la muqueuse intestinale de l'homme en puissance de fièvre typhoïde vis-à-vis des cadavres microbiens qu'on porte à son contact. Mais n'est-il pas possible d'admettre que l'état inflammatoire modifie profondément les conditions d'absorption des endotoxines vaccinales, qu'il exerce même une action décapante à la façon de la bile et favorise ainsi l'absorption des corps microbiens ? L'expérimentation clinique seule permettra de répondre à cette question.

LES RÉSULTATS DE LA BACTÉRIOTHÉRAPIE SOUS-CUTANÉE

Afin de permettre de juger par comparaison les résultats obtenus jusqu'à présent par la vaccinothérapie *per os*, nous ne pouvons mieux faire que de résumer ici brièvement les effets favorables et aussi les contre indications, les inconvénients, les complications même de la méthode sous-cutanée. Nous ferons de larges emprunts aux excellentes thèses de MM. Pruvost, Gauchery et Thibault, où cette question est amplement développée.

Action favorable

Si l'on excepte un petit nombre d'auteurs dont l'opinion est plus réservée, tous les médecins qui ont expérimenté la méthode des injections vaccinales au cours des infections typhoïdiques, s'accordent à lui reconnaître une action manifeste, bienfaisante sur l'état général des malades ; elle amène un raccourcissement de la durée moyenne de la période fébrile, et, dans l'ensemble, une diminution certaine de la mortalité.

A la suite des injections on voit la stupeur diminuer ou disparaître. « Les malades, dit Netter, perdent rapi-

dement le masque typhique, s'intéressent à ce qui se passe autour d'eux, réclament à manger. »

P.-E. Weil va jusqu'à dire que chez l'enfant le vaccin modifie autant la typhoïde que le sérum la diphtérie. Pourtant Pruvost conclut : « cette modification en mieux n'est pas constante et il faut attendre six-huit jours après le début de la vaccinothérapie pour qu'un changement favorable soit apprécié ».

Parallèlement des modifications surviennent du côté du tube digestif : la langue s'humidifie, même si le malade n'est pas baigné. D'une façon assez constante la diarrhée diminue d'intensité, fréquemment même elle fait place à de la constipation.

L'action sur la courbe thermique est plus complexe. Pour la plupart des auteurs, après une phase réactionnelle la température baisse nettement de $1/2$ à 1 degré et cette amélioration survient de trois à cinq jours après l'injection. Si le traitement est appliqué tout au début de la maladie, on peut avoir la chance de voir la première injection déterminer cette chute, mais le plus souvent une seule injection ne suffit pas et après une ébauche de réaction favorable, au bout de trois jours la température remonte aussi élevée qu'auparavant. Ce n'est guère qu'au lendemain de la troisième piqûre (c'est-à-dire du 4^e au 5^e jour après le début du traitement), que se déclanche véritablement la descente, le plus souvent définitive.

Parfois celle-ci se fait progressivement et régulièrement par oscillations descendantes. Dans d'autres cas on assiste à de grandes variations thermiques véri-

miques, véritable stade amphibole, et il faut une quatrième injection pour amener l'apyrexie. Quelquefois enfin la chute se fait brusquement vers 37°.

Rarement la vaccination se montre sans effet sur la courbe thermique.

La gravité de l'atteinte a une grande influence sur les résultats de la médication. Plus la typhoïde est bénigne, plus son action est nette; les formes moyennes tournent court, mais les formes graves ne paraissent pas influencées dans leur évolution.

L'action de la vaccinothérapie sur la durée totale de la maladie à partir du jour où le malade s'alite jusqu'au jour où il atteint l'apyrexie, est tout aussi manifeste. Gauchery a réuni dans le tableau ci-contre les moyennes des six auteurs, qui, dans le même temps où ils recueillaient leurs observations, ont pu noter la durée moyenne de la maladie chez des sujets traités suivant les méthodes classiques, et provenant des mêmes centres thypogènes :

Auteurs	Nombre de jours chez les vaccinés	Chez les témoins	Diminution
Netter....	15 jours	21 jours	7 jours
Watters.....	19,9 —	29,3 —	9 —
Hirtz et Gauchery...	21 —	27 —	6 —
Ardin Delteil.....	26,4 —	32,7 —	6 —
Gray.....	26 —	33,5 —	7 —
Meakings et Forster.	28 —	37 —	9 —

Comme on le voit, tous les malades ont bénéficié d'une diminution de six à neuf jours sur la durée de la période fébrile chez les témoins.

Des tableaux analogues ont été dressés en ce qui

concerne la mortalité. Elle fut en moyenne de 5,7 o/o sur l'ensemble des 2.256 cas analysés par Gauchery en 1914.

Ce chiffre prend toute sa valeur lorsqu'on considère que la mortalité de la fièvre typhoïde non traitée oscille entre 10 et 20 o/o et que la balnéation ne la fait descendre qu'à 9,9 o/o.

Effets défavorables

En regard de ces résultats fort encourageants dans leur ensemble, il convient de signaler un certain nombre de réactions locales et générales, voire même de véritables complications, que l'on voit parfois survenir au cours du traitement vaccinal.

Quatre à six heures environ après l'injection, apparaît au niveau même de la piqure une zone rouge et douloureuse, qui le lendemain s'est étendue et présente la largeur d'une paume de main. La douleur à son niveau est constante, elle s'exagère beaucoup par la pression, empêchant le malade de se coucher sur le côté vacciné. Parfois c'est une tuméfaction véritable qu'on voit apparaître, ou encore de petits nodules persistant pendant des semaines au lieu d'inoculation. Cette réaction locale, en tous points comparable à celle bien connue, de la vaccination préventive, disparaît en trois ou quatre jours et s'accompagne d'une réaction ganglionnaire constante. Elle coïncide avec l'élévation réactionnelle de la température et une légère albuminurie transitoire.

Dès le lendemain de l'injection, on assiste généralement à une augmentation de volume de la rate, surtout marquée après la première injection, et qui persiste parfois pendant une dizaine de jours. Cette splénomégalie que H. Vincent signale comme absolument constante n'a pas été retrouvée par tous les auteurs, elle constitue cependant un des inconvénients les plus réels de la méthode sous-cutanée. Dans les cas extrêmes elle a pu aboutir à la rupture de l'organe : Frænkel et Callison ont signalé deux fois cette complication. Pour M. Vincent l'hypertrophie très accusée de la rate contre-indique la bactériothérapie sous-cutanée.

L'action des injections vaccinales sur l'appareil circulatoire a été diversement interprétée. Tandis que M. Josué insiste sur l'action favorable sur le cœur, MM. Méry, Guinon et Richardière signalent un certain nombre de cas de collapsus cardiaque chez l'enfant, terminés d'ailleurs par la guérison. M. Pruvost ayant suivi avec soin dix-neuf petits malades au point de vue de leur tension artérielle, rapporte que trois fois la pression ne subit aucune modification, une fois elle se releva régulièrement, mais dans 15 cas elle fut abaissée au point d'en rendre parfois la mesure impossible ; enfin, trois de ces derniers malades présentèrent peu de temps après leur piqûre des phénomènes de collapsus avec insuffisance surrénale : chute brusque de la tension artérielle, pouls rapide très faible, pâleur, nausées, ligne blanche abdominale, phénomènes qui s'amendèrent sous l'influence de l'adrénaline.

Pruvost conclut, après avoir fait toutes les réserves

qui il convient : « Sur les 19 observations étudiées au point de vue de la tension, il en est 7 où la bactériothérapie peut être accusée d'avoir provoqué des phénomènes d'hypotension soit isolés, soit compliqués de signes de collapsus et d'insuffisance surrénale. »

Nous ne retiendrons pas les infections cutanées diverses, les abcès, les otites, que la maladie seule suffit à expliquer. Le cas du professeur Hutinel où la mort survint après de graves infections secondaires, est peut-être lui-même en relation avec la septicité du produit injecté.

Plus importantes sont les poussées de cholécystite sur lesquelles MM. Cléments et Dawson, Guinon et Malarte, Brouardel et Giroux, Netter ont insisté. Elles apparaissent quelques heures seulement après les injections vaccinales, soit sous forme de douleurs localisées au point cystique, soit sous forme de tuméfactions douloureuses vésiculaires pouvant même devenir inquiétantes par leur persistance. La pathogénie de cette complication est d'ailleurs complètement inconnue.

Dans le même ordre de faits signalons encore les poussées appendiculaires rapportées par Netter et Kahn, Brouardel et Giroux, qui ne seraient que des réactions lymphatiques à rapprocher des poussées d'hypertrophie splénique. La bénignité et le caractère passager de cet accident ne permet pas de s'étendre sur lui plus longuement.

En résumé : les injections vaccinales seront contre-indiquées dans les cas graves ataxo-adyamiques où l'on ne peut sans danger imposer à l'organisme épuisé et inca-

pable de réagir une surcharge toxique si minime soit-elle. On se montrera très réservé dans l'application de la méthode chez l'enfant en raison des accidents d'hypotension menaçants. Enfin, on s'abstiendra complètement chez les malades présentant une splénomégalie accentuée (H. Vincent) ou de la douleur au point cystique (Netter).

LA BACTÉRIOTHÉRAPIE PAR LA VOIE DIGESTIVE

Les premiers essais de traitement des infections typhoïdiques par introduction de produits bacillaires dans le tube digestif, remontent à l'été de 1911. Messieurs Courmont et Rochaix, ayant constaté que chez l'animal, l'absorption par la bouche de cultures totales sur bouillon, tuées à 54 degrés après vingt-quatre heures d'étuve, déterminait des phénomènes d'intolérance et de l'hyperthermie, utilisèrent uniquement les lavements laudanisés, introduits dans le gros intestin à l'aide d'une sonde en caoutchouc longue et souple.

Ces lavements bien tolérés ne déterminaient aucune réaction générale.

Les 39 malades soumis au traitement reçurent 28 litres de cultures, soit une moyenne de 700 centimètres cubes par malade.

Les résultats thérapeutiques furent très appréciables : dans la moitié des cas la défervescence se montra précoce, l'amélioration rapide de l'état général fut enregistrée par les quatre médecins qui suivirent ces malades, et, si l'on excepte un cas de broncho-pneumonie, la mortalité fut de 5 o/o, tandis que dans les mêmes

services, à la même époque, les témoins fournissaient 11,6 o/o de décès.

Il convient d'ajouter que dans tous les cas la balnéothérapie fut jointe au traitement vaccinal.

A la suite de ces essais thérapeutiques, un certain nombre de médecins tentèrent d'utiliser pour le traitement de la fièvre typhoïde, les capsules kératinisées préparées par MM. Lumière et Chevrotier. Les résultats obtenus, rapportés en 1917 par R. Georgel dans sa thèse furent, en tous points satisfaisants.

Voyons maintenant quelles objections *de principe* il est permis d'opposer aux deux procédés que nous venons de résumer brièvement.

Tout d'abord l'administration de lavements journellement répétée au cours d'une maladie dont la diarrhée est un des principaux symptômes, ne va pas sans de réelles difficultés ; d'autre part, si l'on admet que l'entérovaccination doit être avant tout une vaccination locale, ne risque-t-on pas de manquer le but poursuivi en portant les agents vaccinaux au contact de la seule muqueuse colique, quand le siège le plus important des lésions, le domaine même de la maladie est l'intestin grêle, où se joue, suivant l'expression de Besredka, « le plus gros du drame typhique ? »

Or, un certain nombre de faits tendent à prouver que le vaccin exerce vis-à-vis des lésions typhiques une véritable action locale cicatrisante. L'expérience de Leishmann (v. p. 22) qui fit fondre en trois jours deux périostites tibiales éberthiennes par injection locale de vaccin est particulièrement instructive à cet égard.

D'autre part, chez un malade traité par le vaccin de M. Fournier et qui mourut de bronchopneumonie grip-pale en pleine période d'état, on put constater à l'autopsie la cicatrisation des plaques de Peyer (obs. XV).

Enfin le procédé Lumière lui-même n'est pas à l'abri de toute objection. Suivant son auteur, la couche de kératine qui enrobe la substance vaccinale n'est digérée que dans la portion terminale de l'intestin grêle, et on peut encore se demander si les corps microbiens agglomérés par la dessiccation se trouvent dans un état de division suffisant pour être absorbés par une muqueuse malade, alors que le chimisme intestinal est profondément troublé.

Enfin, et ce point mérite d'être souligné, les essais de bactériothérapie ont montré à M. Fournier et Schwartz qu'il convient d'employer, pour tirer de la méthode tous ses avantages, des doses réellement considérables de corps microbiens : il ne semble point que le traitement par les capsules de M. Lumière remplisse cette condition.

Dès le mois d'août 1914 et pendant les premières années de la guerre, notre maître le Dr Fournier fut chargé à l'hôpital Cochin de la vaccination antityphique et de divers services où il eut à soigner de nombreux cas de fièvre typhoïde.

Avant d'entreprendre leurs essais de bactériothérapie MM. Fournier et Schwartz s'assureront d'abord que le vaccin préparé suivant la technique que nous allons indiquer, était réellement absorbé par la muqueuse digestive. Des expériences dans ce but furent instituées

sur l'animal, puis chez l'homme. Après avoir fait absorber à des hommes, n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde, une dose quotidienne d'environ 90 milliards de bacilles T. A. B. chauffés, et cela pendant quinze jours consécutifs (total : 7 boîtes de Roux), MM. Fournier et Schwartz constatèrent vers le dixième jour l'apparition de la réaction de fixation et un peu plus tard du pouvoir agglutinant, qui n'atteignait jamais cependant un taux élevé : $1/50$ environ. C'est au début de 1915 que furent recueillies les premières observations de malades traités par la vaccinothérapie digestive, l'expérimentation clinique de la méthode fut poursuivie sans interruption jusqu'à ce jour ; MM. Fournier et Schwartz lui consacrèrent déjà une courte étude en 1920. Nous allons, dans un aperçu d'ensemble, exposer en leurs grandes lignes les résultats acquis, jusqu'à ce jour, fixer la technique et les règles du traitement, puis nous résumerons un certain nombre d'observations choisies parmi les plus instructives.

Préparation et mode d'emploi du vaccin. — Messieurs Fournier et Schwartz préparent leur vaccin de la manière suivante : des boîtes de Roux garnies de gélose sontensemencées à l'aide de cultures récentes de bacilles T. A. B. isolés par hémocultures, provenant de 6 à 8 souches différentes et souvent renouvelées. Après vingt-quatre heures d'étuve à 37° degrés, les colonies sont récoltées, délayées dans l'eau physiologique à raison de 60 centimètres cubes par boîte de Roux.

Le mélange de toutes les récoltes est recueilli dans un grand ballon et filtré sur coton de verre.

Les trois espèces microbiennes T. A. B. sont mélangées le plus souvent par parties égales, parfois en proportions différentes suivant la nature des germes déterminés par l'hémoculture. Enfin, toutes les fois qu'il a été possible on a préparé des auto-vaccins auxquels on ajoutait toujours les cultures des deux autres espèces. L'émulsion microbienne ainsi préparée, répartie en flacons de 60 grammes, est portée à l'autoclave pendant un quart d'heure à 100 degrés puis cinq minutes à 105 degrés. A leur sortie de l'appareil les bouteilles sont bouchées rapidement avec des bouchons stérilisés.

Chaque bouteille contient la valeur d'une boîte de Roux après vingt-quatre heures d'étuve, c'est-à-dire approximativement 0 gr. 25 de corps microbiens desséchés (125 milliards de germes environ).

Ainsi préparée, l'émulsion vaccinale complètement stérile se conserve longtemps sans altération. Sa saveur n'est nullement désagréable, les malades l'acceptent volontiers, l'absorbent sans répugnance. On la donne chez l'adulte à la dose de 60 à 120 centimètres cubes par jour ; chez l'enfant il convient de diminuer la dose suivant l'âge, jusqu'à 3 ou 4 cuillerées à café chez les plus jeunes.

La durée du séjour du vaccin dans l'estomac et ses chances d'altérations par les sucs digestifs seront réduites au minimum si l'on prend soin de le diluer dans une quantité assez abondante de liquide, eau sucrée par exemple, et si on ne néglige pas la précaution de l'administrer loin de toute prise d'aliments : une heure et demie après et une heure avant l'absorption

de lait ou de bouillon de légumes. On sait en effet que l'eau ne séjourne que quelques minutes dans l'estomac et que d'autre part la vitesse avec laquelle s'exercent les actions diastasiques est, toutes choses égales d'ailleurs, proportionnelle au carré de la concentration du milieu en enzymes.

Il est un point, dans la technique suivie par Messieurs Fournier et Schwartz pour la préparation de leur vaccin, qui semblerait prêter peut-être à de plus sérieuses objections. Leishmann en Angleterre et le professeur Vincent en France ont soutenu qu'un chauffage trop poussé des bacilles typhiques leur faisait perdre la plus grande partie de leur pouvoir antigénique, mais M. le professeur Widal, dans une étude serrée de la question, montra à son tour que, si le chauffage atténue un peu l'activité des antigènes typhiques, il ne la détruit pas.

Toutefois nous pensons avec le Dr Fournier lui-même qu'un mode de stérilisation utilisant une température plus basse ou des agents chimiques aussi inertes que possible (alcool, éther, chloroforme...) permettrait peut-être de préparer un vaccin plus actif que l'on pourrait utiliser à moindres doses.

LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

En regard des réactions locales et générales, des complications même qui accompagnent les injections vaccinales dans la bactériothérapie sous-cutanée, il convient de souligner tout d'abord l'innocuité de la méthode gastro-intestinale. Dans la quasi-unanimité des cas et quelle qu'ait été la dose absorbée, la portion vaccinale est passée totalement inaperçue : aucun signe d'intolérance digestive, aucun malaise, aucune réaction thermique ne furent observés.

Il nous faut toutefois formuler quelques réserves sur le cas d'une jeune fille assez nerveuse qui présenta des vomissements peu de temps après l'administration du médicament, on crut devoir renoncer chez elle à son emploi. Dans un cas tout récent enfin, on vit survenir du malaise et des nausées dès le troisième jour du traitement, on abandonna la voie buccale pour recourir à l'administration rectale, mais au bout de peu de temps un certain degré d'irritation intestinale et l'apparition de selles mucosanguinolentes firent définitivement abandonner la vaccinothérapie. Ce sont les seuls cas d'intolérance qui aient été notés sur plus de 200 malades soumis au traitement.

La poussée de splénomégalie, l'albuminurie transitoire, l'hypotension, le collapsus et l'insuffisance surrénale que nous avons signalés par ailleurs à la suite des injections sous-cutanées de T. A. B. n'ont jamais été constatées au cours du traitement par la bouche.

En ce qui concerne enfin la formule hématologique on n'a jamais noté l'existence d'une leucopénie, même passagère, attribuable à la méthode ; dans les quelques cas, au contraire, où des numérations en série ont été faites, on a vu le chiffre des polynucléaires s'élever, modification en rapport avec l'évolution vers la guérison.

Cette absence complète de réaction devait rendre assez difficile la détermination des doses maxima utiles. En fait, au début de leurs recherches, les auteurs se contentèrent de quelques cuillerées à café par jour ; des quantités plus élevées (60 à 120 cmc par 24 h.) parurent leur donner des résultats plus nets.

Afin de permettre une plus juste appréciation thérapeutique, la bactériothérapie fut presque toujours employée seule, à l'exclusion de toute médication chimique, à l'exclusion même de la balnéation et des enveloppements froids. L'emploi des antithermiques (quinine, antipyrine, pyramidon) parut en outre entraver dans une certaine mesure l'établissement de l'immunité ; leur rejet fut érigé en règle.

Les complications, lorsqu'elles survinrent, reçurent toutefois un traitement approprié ; quelques bains chauds, l'application de glace sur l'abdomen, les laxatifs et les lavements évacuateurs trouvèrent aussi parfois leurs indications. Quant à l'alimentation, elle con-

sista exclusivement en lait, bouillon de légumes, yaourt, infusions, orangeades ; le yaourt a été prescrit surtout dans les cas où l'examen des selles avait révélé l'existence d'une flore intestinale riche en anaérobies.

L'hygiène du malade a été l'objet de soins attentifs : lavages fréquents de la gorge et de la bouche tout particulièrement.

Quelle qu'ait été la forme revêtue par la maladie, quelqu'élevé qu'ait été le degré d'intensité et de gravité de l'infection, il est peu de cas où l'on n'ait pu constater, à un titre quelconque, une action favorable de la méthode, si on excepte encore les cas de malades tardivement traités *chez qui des lésions graves étaient déjà constituées.*

Enfin, un nombre important de malades, recueillis dans une salle d'isolement pour grippe, présentèrent une association morbide dans laquelle il était souvent difficile de déterminer la part de l'infection grippale et de ses complications pulmonaires.

Ce sont ces malades mixtes, atteints de lyphoïdes intriguées qui fournirent la plupart des cas de mort que nous rapportons plus loin.

C'est sur—les symptômes généraux et les phénomènes nerveux de la maladie, que l'action thérapeutique du vaccin paraît se manifester avec le plus d'intensité.

Dans un grand nombre de cas, très rapidement, parfois même vingt-quatre à trente-six heures après le début du traitement, on voit l'aspect du malade se modifier complètement. Le typhique sort de son hébétude,

s'éveille, perd le masque caractéristique. La prostration, les symptômes délirants lorsqu'ils existent, font place à un état de calme euphorique ; tel malade est retrouvé le matin assis sur son lit, causant avec ses voisins, tel autre, malgré une température en plateau durant depuis plusieurs jours, réclame déjà à manger. La céphalalgie, si constante au début de la fièvre typhoïde, disparaît le plus souvent et les malades soulagés retrouvent rapidement le sommeil.

En même temps le faciès paraît meilleur, les lèvres s'humidifient, la langue se nettoie.

Dans les cas les plus favorables cette amélioration est si rapide, si caractéristique, que les personnes qui entourent le malade, lorsque celui-ci est soigné en ville, sont les premières à en avertir le médecin ; avant même que la température ait commencé à descendre de façon appréciable, leur anxiété est déjà dissipée (obs. 13).

Divers auteurs qui ont étudié avec soin la bactériothérapie sous-cutanée, sont arrivés à cette conclusion que cette dernière méthode, excellente lorsqu'il s'agissait de typhoïdes bénignes ou d'intensité moyenne, restait sans effet lorsqu'elle s'adressait à des malades gravement atteints. Pareil fait n'a pas été noté en ce qui concerne la méthode qui nous occupe, et on peut dire au contraire que les plus belles observations proviennent de malades sérieux, parfois même ataxo-adiynamiques, chez qui l'intensité des symptômes généraux et des phénomènes abdominaux était à son maximum : météorisme, diarrhée, splénomégalie, fièvre élevée sans rémissions (obs. 13).

L'action de la bactériothérapie digestive sur la courbe thermique suit de près l'atténuation des symptômes généraux. Très souvent, dès le lendemain de l'administration des premières doses, la température s'abaisse de cinq à quinze dixièmes. Elle remonte d'ailleurs le jour suivant, puis après une série de grandes oscillations à amplitude décroissante, qui représentent une ébauche de stade amphibole, elle s'incline régulièrement et atteint la normale cinq à huit jours après le début du traitement (courbes n° 1, 6, 7, 8).

Cette évolution avortée de la maladie a été observée dans 27 o/o des cas environ, elle fut notée surtout lorsque le diagnostic et l'hospitalisation précoces permirent l'institution rapide du traitement.

D'autres fois la défervescence thermique tarde un peu à se produire ou bien s'effectue plus lentement en lysis prolongé, bien que la durée de la maladie soit encore, dans son ensemble, sensiblement raccourcie (Courbe n°13). Ce mode de guérison comprend 32 o/o des cas étudiés.

Il est des malades enfin chez qui la courbe thermique ne parut ni raccourcie ni modifiée : nous essayerons tout à l'heure de les interpréter ; disons tout de suite que, parallèlement aux modifications de la température et à l'atténuation des symptômes généraux, lorsqu'elles se produisent, on note de façon constante une amélioration du pouls, une augmentation de l'excrétion urinaire, et, fait important, les troubles digestifs s'amendent rapidement, la diarrhée notamment s'atténue et disparaît le plus souvent.

Nous avons vu que les injections vaccinales sous-cutanées ne parviennent pas à faire baisser le taux moyen des rechutes au-dessous du chiffre de 7 0/0 (calculé sur 1286 cas). Il est intéressant de noter que sur les 200 malades suivis par MM. Fournier et Schwartz deux cas de rechutes seulement furent enregistrés. Dans l'un il s'agissait d'une infection à bacille d'Eberth, dans la première attaque comme dans la rechute : le vaccin avait été donné en quantité insuffisante et interrompu trop tôt. Dans l'autre il s'agissait d'une infection à Para B et l'on donna uniquement le vaccin paratyphique correspondant. Or une deuxième hémoculture et un deuxième séro-diagnostic montrèrent que la rechute était due au bacille d'Eberth, le vaccin mixte amena la guérison en quelques jours (obs. XI).

Ajoutons que ces deux cas furent observés presque simultanément au début de la période de tâtonnements. On adopta par la suite cette règle d'administrer toujours le vaccin mixte T. A. B, et de n'arrêter le traitement que quatre à cinq jours après le retour de l'apyrexie.

Il nous reste à envisager un certain nombre de cas fort instructifs où la vaccinothérapie digestive n'a pas paru agir avec une suffisante netteté.

Chez une vingtaine de malades environ, les phénomènes nerveux et les troubles intestinaux ne s'atténuèrent que lentement malgré l'absorption régulière du vaccin.

Il ne paraît pas possible de mettre sur le compte de la seule gravité de l'infection, cet échec du traite-

ment. Nous avons vu en effet que des malades non moins sérieusement atteints avaient largement bénéficié de la méthode.

Faut-il admettre que le vaccin n'est pas, dans ces cas, absorbé par la muqueuse intestinale, ou bien que l'organisme épuisé s'est montré incapable de provoquer les réactions de défense ? Cette dernière hypothèse sembla vérifiée dans un cas où l'on découvrit que le sérum du malade, malgré une hémoculture formellement positive était encore dépourvu de propriétés agglutinantes à la fin du quatrième septenaire de la maladie (obs. XIV) (1).

Il se peut que ce dernier mécanisme puisse jouer dans un certain nombre de cas, mais en présence d'un échec de la bactériothérapie, un examen attentif permettra presque toujours de reconnaître, soit l'existence d'une infection associée, soit l'apparition d'une complication.

De plus en plus il apparaît qu'à la faveur des ulcérations intestinales, un certain nombre de microbes pénètrent dans la circulation où ils peuvent être retrouvés par l'hémoculture. Ces divers germes : Entérocoque, staphylocoque, *B. coli* et surtout divers anaérobies stricts : (*B. perfringens*, *B. satellites*, *B. angulosus*..., etc.,) paraissent, non seulement jouer un rôle important dans la genèse des complications, mais

1. Dans deux cas peu influencés par le traitement, une hémoculture a permis de retrouver le bacille d'Eberth plusieurs jours après le début de la vaccinothérapie alors que pratiquée dans plusieurs autres cas favorables cette hémoculture est restée complètement négative.

encore déterminer dans une large mesure l'allure clinique de la maladie.

Parmi les divers agents infectieux que nous venons d'énumérer, l'entérocoque et les anaérobies stricts semblent jouer un rôle prépondérant.

L'entérocoque fut retrouvé plusieurs fois dans les hémocultures pratiquées par MM. Fournier et Schwartz, et dans un cas en, particulier, la guérison complète ne fut obtenue qu'après addition au vaccin mixte T. A. B. de larges doses de vaccin entérococciqne (courbe n° 11) M. Thiercelin, a, par ailleurs, observé quelques cas analogues.

Quant au rôle joué par les anaérobies, des études importantes ont déjà paru à son sujet.

En 1882, Brieger et Ehrlich isolent le *vibrion septique* de plaques gangréneuses apparues sur les cuisses de deux typhiques.

En 1900, M. Méry découvre le *B. perfringens* dans un phlegmon gazeux survenu à la suite d'injections *stériles* de sérum physiologique.

En 1907, MM. Garnier et Simon montrent que la simple irritation produite sur l'intestin du lapin par le régime carné suffit à faire passer les anaérobies dans le sang, dans la proportion de trois fois sur quatre

Ensemencant en gélose profonde le sang de six typhiques, les auteurs voient deux fois se développer des cultures strictement anaérobies : dans un cas, il s'agissait d'un bacille analogue au *B. perfringens*, dans l'autre, d'un bacille nouveau le *B. angulosus*. MM. Garnier et Simon concluent : il semble bien y avoir un

rapport entre les septicémies anaérobiques au cours de la fièvre typhoïde et la gravité de la maladie.

Loris Mélikow en 1913, étudiant la flore anaérobie intestinale des typhiques, enregistre que, dans les formes graves de la maladie, le *perfringens* isolé se montre doué de grande virulence, alors qu'il est inoffensif pour le lapin dans les formes bénignes. L'auteur retrouve encore le *B. satellitis* découvert par Metchnikof; microbe de haute virulence, protéolytique puissant et grand producteur de poisons phénoliques et indoliques, agglutiné par le sérum des typhiques et exerçant par inoculation expérimentale une action nécrosante électorale sur les plaques de Peyer.

« Il est permis de supposer, écrit M. Loris Mélikow, deux processus distincts dans la fièvre typhoïde : l'un de type septicémique dû à l'action du bacille d'Eberth, pouvant vivre dans la circulation générale ou dans les organes hématopoïétiques, l'autre de type nécrosant, se passant uniquement dans la partie de l'intestin privée d'air, dans la région iléo-cœcale, causé par un anaérobie strict le *B. satellitis* ».

Enfin, plus récemment, en 1919. MM. Weinberg et Françon rapportent un nouveau cas de gangrène gazeuse mortelle survenue à la suite d'injections anodines et stériles, traumatismes minimes ayant permis la localisation des microbes circulant dans le sang.

En résumé, toutes les fois qu'à la suite du traitement vaccinal l'amélioration attendue ne se produira pas, on sera bien inspiré en recherchant systématiquement par

l'hémoculture, la présence dans le sang des associations microbiennes possibles.

L'étude des selles fournirait souvent aussi d'utiles renseignements, car il n'est point douteux qu'en dehors de toute surinfection du sang, les toxines et poisons chimiques élaborés par les anaérobies au niveau de l'intestin, soient de nature à aggraver l'état général du malade, peut-être même à entraver son immunisation. On conçoit aisément que, dans ces conditions, la bactériothérapie se montre parfois impuissante à enrayer l'évolution de certaines typhoïdes graves dans lesquelles les surinfections sanguines et intestinales paraissent jouer un rôle de premier plan.

Il nous reste à signaler les infections nettement étrangères et les complications véritables qui viennent parfois aussi masquer les effets de la vaccinothérapie, elles assombrissent souvent le pronostic et ne permettent plus de juger de l'action réelle du vaccin ; encore que certains cas mixtes de grippe et de fièvre typhoïde (notamment celui d'un vieillard de 69 ans très sévèrement atteint et guéri) aient paru bénéficier grandement de la méthode.

D'autres fois une complication survient en cours de traitement, l'examen de la courbe montre alors parfois un commencement de défervescence, puis une reprise de la fièvre avec une allure modifiée et l'on peut saisir sur le vif le moment précis où apparaît l'événement nouveau (obs. XII).

Cas mortels. — Sur les 200 malades dont les

observations ont été recueillies par M. Fournier, 9 ont succombé dont voici la brève énumération :

1° Un cas de fièvre typhoïde grave ; absorption tout à fait insuffisante de vaccin (en tout quelques cuillerées), broncho-pneumonie à pneumocoques, abcès de la cuisse à staphylocoques avec décollement étendu, ayant nécessité l'intervention chirurgicale. Myocardite.

2°, 3° et 4° Trois cas de grippe avec fièvre typhoïde. Accidents pulmonaires graves. Mort trois à huit jours après l'entrée des malades à l'hôpital.

5° Un cas d'appendicite aiguë chez un enfant soigné en ville ; plusieurs crises aiguës antérieures. Le médecin n'a pas fait appeler le chirurgien.

6° Fièvre typhoïde de moyenne intensité ; action nettement efficace du vaccin ; peu après la fin de la défervescence, développement d'une méningite tuberculeuse, vérification nécropsique ;

7° Un cas de fièvre typhoïde avec myocardite aiguë, mort quatre jours après le début du traitement.

8° Un cas de perforation intestinale chez une malade entrée à l'hôpital au vingt-sixième jour d'une fièvre typhoïde et qui fit une hémorragie mortelle *le lendemain de son admission dans le service.*

9° Fièvre typhoïde très tardivement diagnostiquée, traitée au vingtième jour de la maladie et qui mourut *le lendemain même* d'hémorragie intestinale.

Comme on le voit, cinq cas de mort sur neuf sont imputables, non à de véritables complications de la fièvre typhoïde, mais à des maladies étrangères survenues dans le même temps (grippe, appendicite, méningite tuberculeuse). Quatre décès seulement sont à retenir (nos 1, 5, 8, 9) : un cas d'infection secondaire généralisée, deux perforations intestinales, une myocardite.

Si, malgré l'insuffisance évidente de leur traitement nous les faisons rentrer dans la statistique, la mortalité pour les 200 malades observés s'exprime par le chiffre de 2 0/0.

Il importe de remarquer qu'on n'a pas eu affaire à une épidémie de caractère bénin, mais à des malades de provenance très diverses, soumis au traitement sans aucun choix et observés un à un pendant plusieurs années.

Quant à la durée moyenne de la maladie, sur l'ensemble des cas observés, elle a été de dix-neuf jours, comptés depuis le jour de la première élévation thermique jusqu'à l'apyrexie.

Si nous considérons maintenant les résultats d'ensemble obtenus, malgré le nombre encore restreint des malade soumis à l'observation clinique, il apparait que la méthode bactériothérapique qui utilise la voie digestive, ne le cède en rien au point de vue de sa valeur curative, à la méthode des injections vaccinales sous-cutanées.

Il convient en outre de souligner que la vaccinothérapie *per os* est d'une innocuité complète, qu'elle ne comporte pour ainsi dire aucune contre-indication, que pas un seul des malades chez qui le traitement a pu être institué n'a paru, en quelque manière que ce soit, aggravé par son emploi. On conviendra que de tels avantages sont à prendre en sérieuse considération et qu'ils autorisent la plus vaste expérimentation clinique.

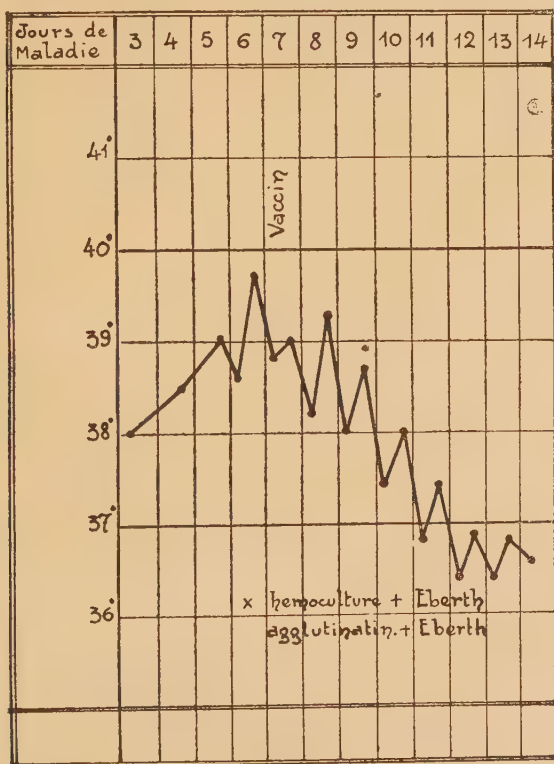
Il est possible que, par la suite, on trouve avantage à associer à la vaccinothérapie T. A. B, un traitement

pathogénique des complications et infections surajoutées. De même, lorsque nous connaissons mieux les conditions dans lesquelles se réalise l'immunisation intestinale, paraîtra-t-il peut-être logique d'associer à l'antigène microbien une substance destinée à lui assurer une absorption plus rapide et plus complète.

OBSERVATIONS

Obs. I. — Fièvre typhoïde avortée, traitement précoce (courbe n° 1).

Vers le 15 septembre 1920, le D^r L..., se contamine au labo-



Courbe n° 1

ratoire avec une souche microbienne extrêmement virulente provenant du malade signalé dans l'observation XIII.

Le 3 octobre, léger malaise, céphalée, un peu d'insomnie ; la température monte progressivement, atteint 39 degrés le 5 octobre au soir. Le sérodiagnostic pratiqué le 6 est positif pour l'Eberth ; l'hémoculture est de même + + + pour l'Eberth.

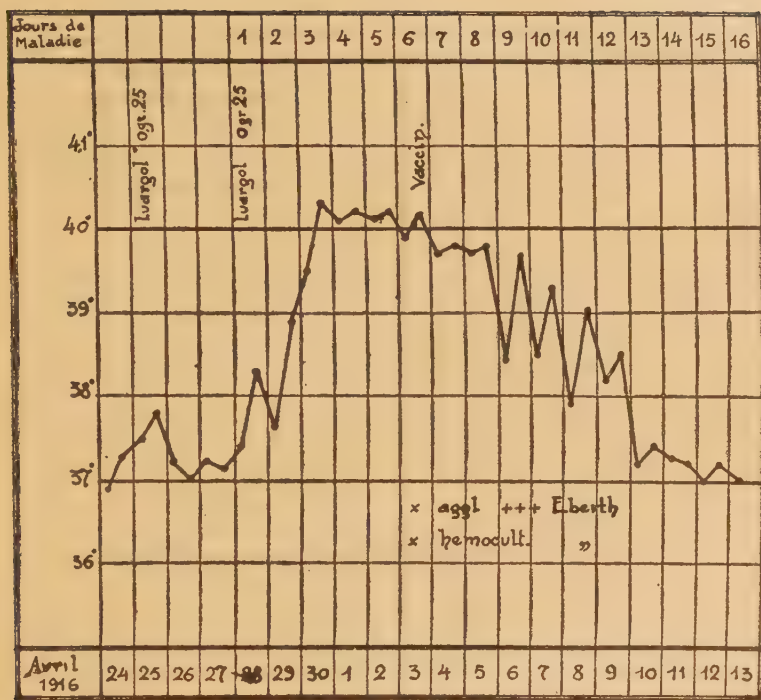
Le malade est très abattu, souffre de mal de tête, la température monte à 39°7.

Le traitement vaccinal est commencé le 8 au matin à raison de 120 grammes par jour. Le 8 au soir la température ne dépasse pas 38 ; le malade se sent mieux, la céphalée a presque disparu, la nuit est bonne, il dort pour la première fois (6 à 7 h. de sommeil). Le jour suivant légère réascension thermique, puis la descente définitive se produit. Le 11 octobre, la température est redevenue normale, la maladie est terminée ; elle a duré huit jours. Le régime lacté jusque-là absolu est interrompu, le malade déjeune le 12 avec un confrère et mange avec appétit. Les taches rosées et la diarrhée n'ont pas eu le temps d'apparaître.

Obs. II. — Fièvre typhoïde avortée. Traitement précoce (Courbe n° 2).

F. R. . . , 26 ans, entre à l'hôpital Cochin le 7 avril 1916, pour un chancre syphilitique. Le 28 avril au matin il reçoit sa cinquième injection intraveineuse de luargol (0 gr. 25), le soir légère réaction fébrile, plus marquée qu'à l'ordinaire, le lendemain il se plaint de maux de tête, et la température s'élève à 39 degrés.

Le 30 elle atteint 40,2. Le sérodiagnostic et l'hémoculture pratiquées le 3 mai montrent qu'il s'agit d'une dothiéntérie éberthienne. On commence aussitôt le traitement par le vaccin T. A. B. (120 cmc. par jour). Le 5, la température commence à baisser par grandes oscillations et le 8 mai elle atteint définitivement la normale. On suspend la vaccinothérapie le 12, l'état général est bon et le 2 juin on reprend le traitement antisypilitique. La période fébrile a duré dix jours. Les taches rosées n'ont pas eu le temps d'apparaître.

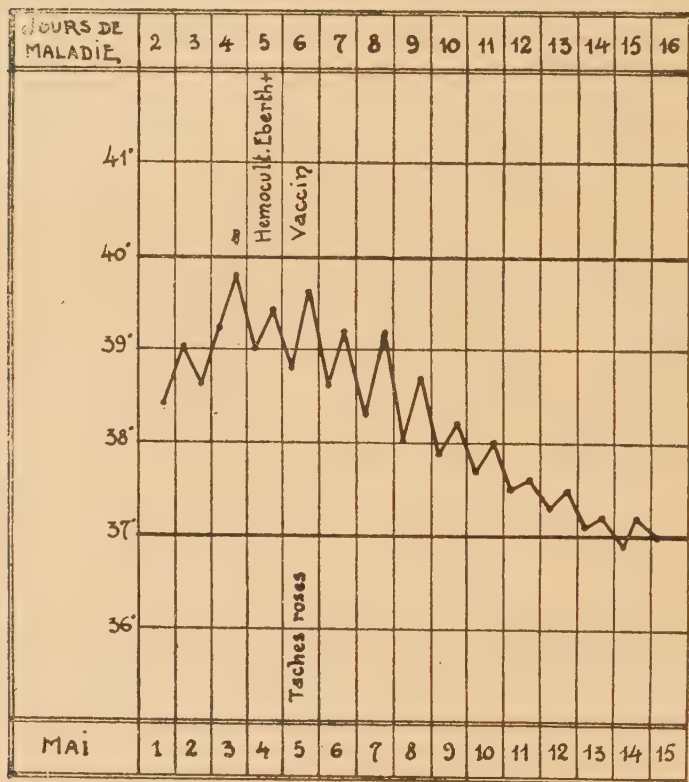


Courbe n° 2

Obs. III. — Fièvre typhoïde avortée. Traitement précoce (Courbe n° 3).

T. C..., 15 ans, va encore à l'école le 30 avril, mais se plaint de maux de tête et d'une grande lassitude. Le lendemain les symptômes s'étant encore accrus, elle est conduite à l'hôpital. Sa température est de 38,4. Le 3 mai elle atteint 40 degrés. L'enfant est prostrée. Le 5 on constate la présence de taches rosées sur l'abdomen, la langue est chargée, il n'y a pas de diarrhée. Hémoculture et sérodiagnostic ++ Eberth. Le traitement par le vaccin mixte est institué dans la journée du 5. Dès le lendemain la température est légèrement en baisse,

le mal de tête et les symptômes typhiques s'amendent, le 13 mai c'est-à-dire le quatorzième jour de la maladie l'apyrexie est



Courbe n° 3

complète. On cesse le traitement le 19 et la petite malade sort guérie le 29.

La maladie a duré treize jours.

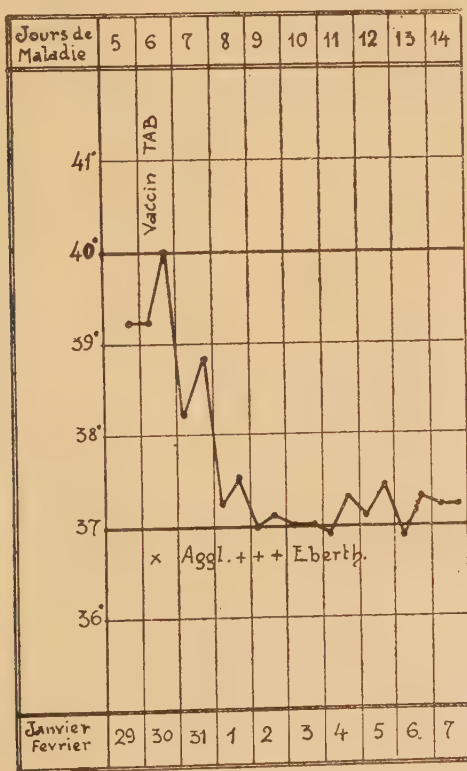
Obs. IV. — Fièvre typhoïde. Traitement précoce. Guérison en douze jours.

J. B..., 11 ans, va à l'école jusqu'au 31 juillet. Le 1^{er} août elle se plaint de maux de tête intenses, de courbature. L'enfant

très abattue s'alite avec de la fièvre. Le 3, on porte le diagnostic clinique de fièvre typhoïde et sans attendre la confirmation bactériologique on institue le traitement par le vaccin. Le 6 août le sérodiagnostic donne une agglutination très nette pour Eberth (1/60). L'hémoculture n'a pas été pratiquée.

La température qui a commencé à baisser le lendemain de l'absorption de la première dose de vaccin atteint la normale le 12 août. La maladie a duré douze jours.

Obs. V. — Fièvre typhoïde avortée. Traitement précoce. Guérison en huit jours (Courbe n° 4).



Courbe n° 4

Mme C. P..., 28 ans, entre dans le service le 29 janvier 1919. Depuis quatre jours elle se plaint de frisson, de point de côté,

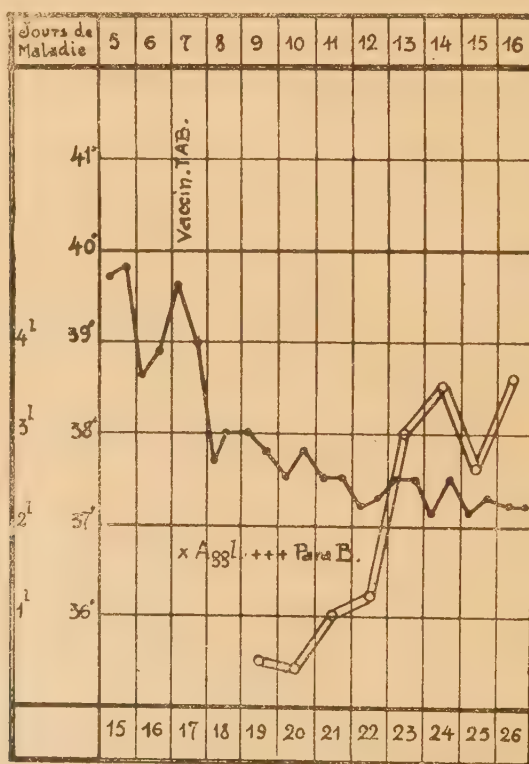
d'inappétence, elle souffre d'insomnie et de maux de tête, de mal de gorge. Elle a eu une épistaxis.

29 janvier. — Examen : rate percevable quelques râles sibilants aux deux bases.

30 janvier. — Sérodiagnostic ++ Eberth. Quelques heures plus tard on commence la vaccinothérapie, la température monte le soir à 40 degrés, mais dès le lendemain elle marque une chute de près de 2 degrés. Au troisième jour du traitement elle atteint 37,2. La maladie a duré huit jours.

Les taches rosées ne sont point apparues ; la diarrhée a fait défaut.

Obs. VI. — Paratyphoïde B. Traitement précoce.
Guérison en onze jours (Courbe n° 5).



Courbe n° 5

M. A. S..., 25 ans, entre à l'hôpital le 14 février 1919. Depuis quatre à cinq jours il se plaint de courbature, de céphalalgie, il a perdu tout appétit, éprouve une gêne respiratoire marquée.

Le malade est constipé, a eu des vomissements et touse.

A son entrée le 14 février gargouillement dans la fosse iliaque gauche, la rate est percutable sur trois travers de doigt. Rien à l'auscultation du poumon. Le 15 au soir la température monte au voisinage de 40 degrés, le lendemain la fièvre est moins élevée ; le 17 nouvelle ascension thermique, l'auscultation révèle au tiers moyen du poumon droit un très léger souffle expiratoire, quelques râles sous-crépitaunts discrets de la sibilence.

Le sérodiagnostic pratiqué le 17 est nettement positif pour le Para B. On donne aussitôt au malade le vaccin mixte T. A. B.

Dès le lendemain la température tombe brusquement de 1°3. La chute thermique s'accroît encore les jours suivants.

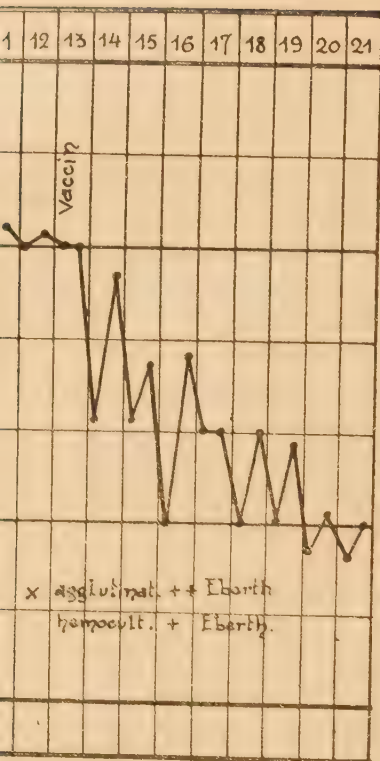
L'apyrexie complète et définitive est réalisée le 22 février. La maladie a duré onze jours. Le malade sort guéri de l'hôpital le 16 mars.

Obs. VII. — Fièvre typhoïde. Traitement précoce.
Durée de la maladie : treize jours.

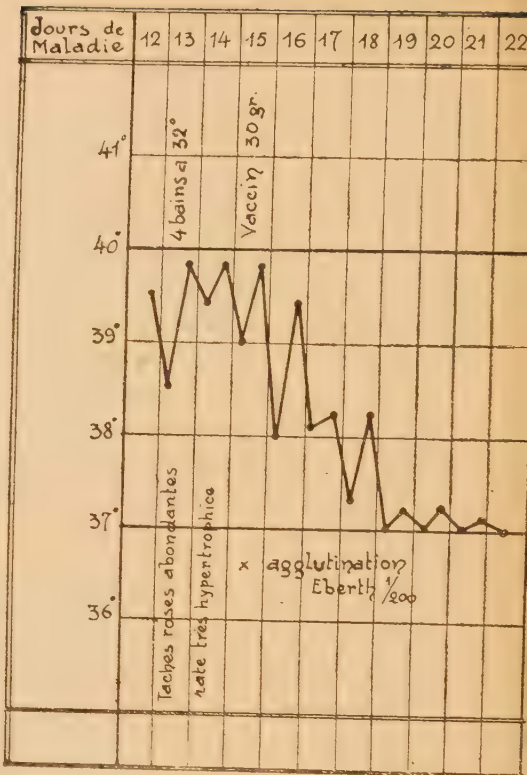
V. B... se plaint le 13 mars de malaise avec lassitude et céphalée. Les symptômes s'accroissent les jours suivants, le malade a perdu l'appétit et le sommeil, la température s'élève graduellement à 40 degrés par échelons réguliers.

La rate s'hypertrophie. La température oscillait depuis deux jours entre 39 et 40 degrés, lorsqu'on pratique le sérodiagnostic qui est franchement positif pour l'Eberth. Le traitement par le vaccin mixte T. A. B. est institué aussitôt. En vingt-quatre heures la température tombe à 37,9 pour se relever le jour suivant à 38,9, puis nouvelle descente en lysis.

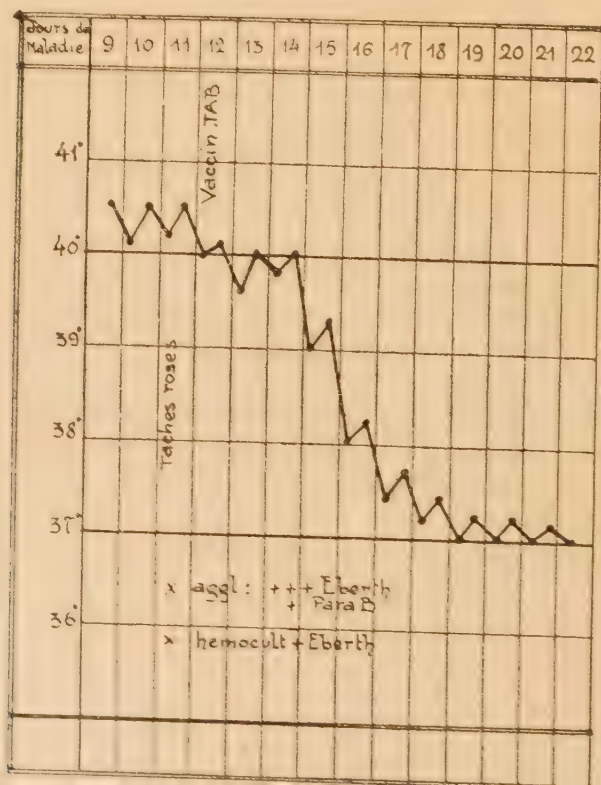
L'apyrexie survient le 27 mars, soit au quatrième jour de la maladie. Pas de rechute, convalescence rapide.



Courbe n° 6

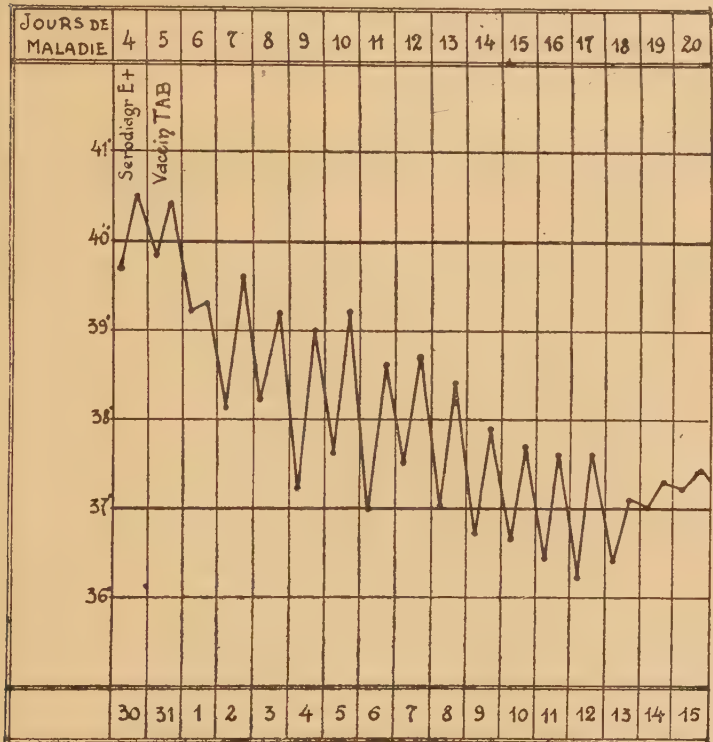


Courbe n° 7



Obs. VIII. — Fièvre typhoïde sévère. Traitement précoce. Action nettement favorable du vaccin. Guérison (Courbe n° 9).

Mme J. C..., entre à l'hôpital le 30 avril. Depuis quatre jours elle présente de la fièvre dont l'intensité s'est élevée progressivement. La malade est prostrée, sa rate est percutable,



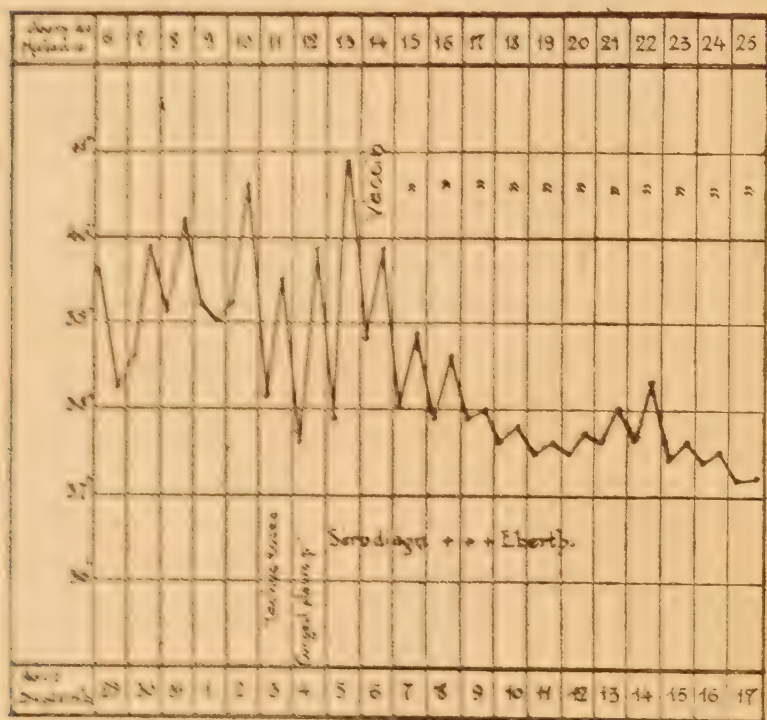
Courbe n. 9

elle a de l'insomnie de la céphalée, quelques vomissements, la température vespérale atteint 40,5, le pouls bat à 95, il y a de l'incontinence d'urines, un léger délire.

31 octobre. — Le sérodiagnostic et l'hémoculture sont positifs pour le bacille d'Eberth. Le 1^{er} novembre début du traitement. Dès le lendemain amélioration marquée de l'état général et atténuation des symptômes nerveux, la température

tombe à 39,2 puis décrit les jours suivants une série d'oscillations descendantes à grande amplitude. Le 13 novembre elle atteint 37 tandis que le taux des urines s'élève à 2 litres. Les taches rosées ont été observées à partir du 4. Malgré la sévérité de l'atteinte, la maladie n'a duré que dix-huit jours.

Obs. IX. — Fièvre typhoïde avec congestion pleuropulmon. Vaccin appliqué en pleine période d'état. Guérison (Courbe n. 10).



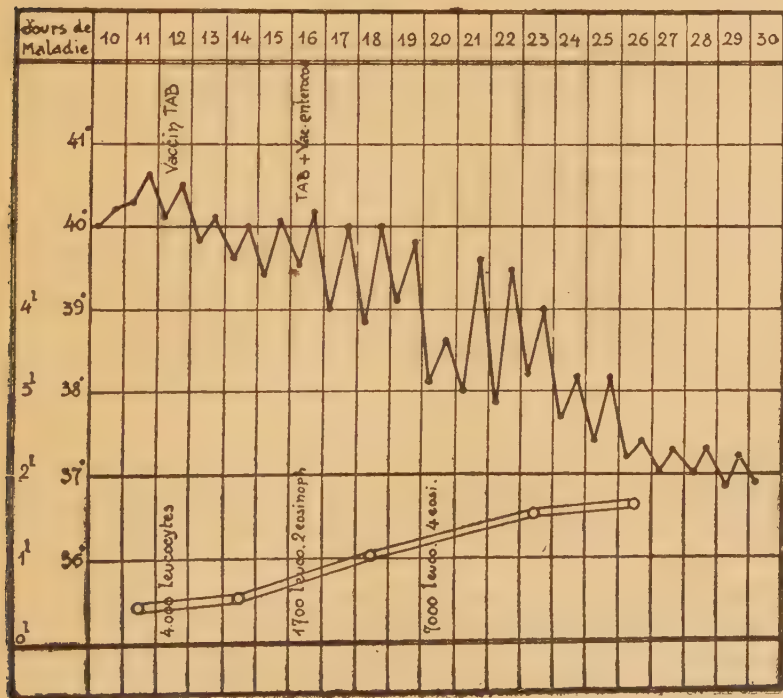
Courbe n. 10

G. B. — 37 ans. était en vacances aux Sables d'Olonnes lorsque le 24, soit elle se plaint de céphalée et de malaise général qui vont en s'aggravant pendant plusieurs jours.

Elle est reconduite à Paris le 28 août. Sa température prise le lendemain est à 39°6. Elle dépasse deux fois 40 degrés les jours suivants (1). Le 3 septembre on note l'apparition des taches rosées et le lendemain l'auscultation révèle des signes de congestion pleuro-pulmonaire qui expliquent l'allure très particulière de la courbe thermique.

Sérodiagnostic ++ Eberth. L'hémoculture pratiquée sur une trop faible quantité de sang reste négative. Le traitement vaccinal est institué le 6 septembre et dès le lendemain la défervescence commence, elle se poursuit régulièrement et atteint la normale le 17 septembre au vingt-cinquième jour de la maladie.

Obs. X. — Fièvre typhoïde avec enteroccémie. Guérison (Courbe n° 11).

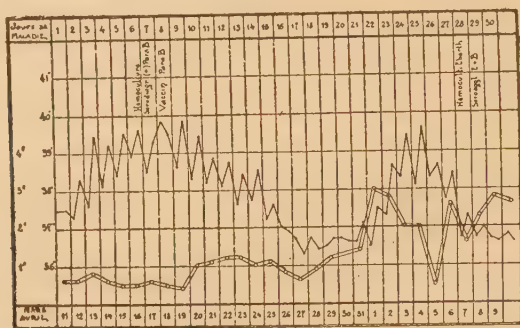


Courbe n° 11

1. La courbe est fortement modifiée par l'absorption quotidienne de hautes doses d'aspirine.

Malade entre à l'hôpital le dixième jour d'une fièvre typhoïde avec tableau clinique au complet : Sérodiagnostic et hémoculture ++ Eberth. Le vaccin T A B n'amène qu'une atténuation peu marquée des symptômes et de la fièvre, qui le seizième jour dépasse encore 40 degrés le soir. A ce moment l'hémoculture révèle la présence de l'entérocoque dans le sang où il a remplacé le bacille d'Eberth. L'administration de larges doses de vaccin entérococcique amène la guérison en une dizaine de jours.

Obs. XI. Paratyphoïde B, traitée par le vaccin anti-paratyphique B, rechute à bacille d'Eberth. Guérison par le vaccin mixte (Courbe n° 12).



n° 2

Courbe n° 12

Mlle F. H..., était en traitement pour une scarlatine dont le début remontait à quarante-cinq jours. Le 11 mars 1916 elle se plaint de mal de tête; le lendemain la température monte à 38°4, la langue est sèche.

Cinq jours plus tard les taches rosées apparaissent, la rate est perceptible. Le diagnostic clinique de fièvre typhoïde s'imposant, on pratique le sérodiagnostic qui se montre positif pour le Para B et nettement négatif pour l'Eberth et le Para A, l'hémoculture permet d'isoler du para B pur. Le 18 on commence le traitement à l'aide du vaccin para B seul.

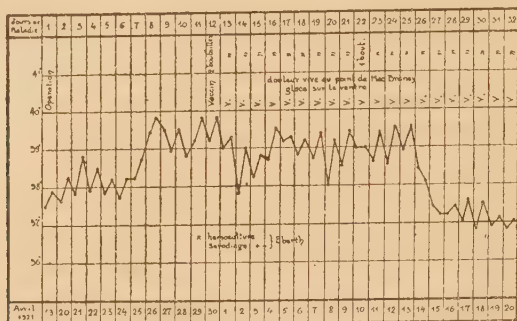
Dès le lendemain l'amélioration est manifeste, la malade dort, perd le masque typhique, la langue se nettoie, la température décroît par petites oscillations régulières. Le 25 c'est-à-dire huit jour après le début du traitement et au quinzième jour de la maladie l'apyrexie est complète. La maladie était considérée comme guérie lorsque le 1^{er} avril la température s'élève à nouveau, arrive en deux jours au voisinage de 40 degrés tandis que la céphalée réapparaît ainsi que la diarrhée d'ailleurs légère. L'hémoculture donne du bacille d'Eberth pur, le sérum agglutine l'Eberth à 1/150, le para B à 1/150 et le paratyphique A au 1/30 seulement. Il s'agit évidemment d'une rechute à bacille d'Eberth. On donne à la malade le vaccin mixte et la température retombe très rapidement à 37 degrés. La rechute a duré en tout cinq jours.

Obs. XII. — Fièvre typhoïde compliquée d'appendicite. Action manifeste du vaccin (Courbe n° 13).

Mme V..., venait de subir dans une maison de santé le 19 avril 1921 l'opération de la nephropexie, lorsque le lendemain de l'intervention on vit la fièvre s'allumer et atteindre 38°8 le jour suivant. Après une rémission de trois jours, nouvelle reprise de la fièvre qui en quarante-huit heures arrive au voisinage de 40 degrés. Rien dans l'état de la plaie opératoire, ne permet d'attribuer une origine chirurgicale à cette élévation thermique; l'abattement de la malade, la céphalée, l'insomnie, l'augmentation de volume de la rate, une diarrhée progressive, font penser à une fièvre typhoïde. En fait l'hémoculture et le sérodiagnostic pratiqués le 29 août montrent qu'il s'agit d'une infection à bacille d'Eberth.

Le traitement vaccinothérapique est institué le 30 août : le résultat ne se fait point attendre, le lendemain la température atteint un maximum de 39°3. le jour suivant elle s'abaisse à 37°8. En même temps l'état général s'améliore et l'on envisage déjà la guérison comme très prochaine lorsque le 3 mai la fièvre s'élève à nouveau. En même temps la malade se plaint de douleurs abdominales et la palpation du ventre révèle une zone

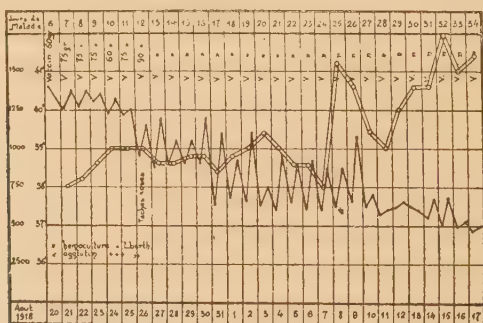
douloureuse localisée au point de Mac Burney, mais on ne note toutefois pas d'empatement. On applique une vessie de glace sur l'abdomen. Le 14 mai, enfin, la température tombe brusque-



Courbe n° 13

ment à 37 degrés et cette chute en falaise indique à elle seule clairement qu'il ne s'agissait pas d'une reprise de la dothiéntérie. Depuis la température s'est maintenue normale.

Obs. XIII. — Fièvre typhoïde ataxo-adyynamique extrêmement sévère. Traitement précoce. Guérison (Courbe n° 14).



Courbe n° 14

Le Docteur X... est appelé à examiner le 19 août 1918 un jeune homme de 16 ans au douzième jour d'une fièvre typhoïde confirmée par l'hémoculture.

L'état du malade est des plus graves, la prostration est intense, il délire jour et nuit, a des hallucinations, de la carphologie, des soubresauts tendineux. La bouche est couverte de fuliginosités, la température oscille de 40 à 40°6, le pouls est très accéléré, l'anxiété est extrême. La vaccinothérapie est commencée le 20 août en même temps qu'on prescrit quelques bains tièdes à 35 degrés. Très rapidement l'état du malade se transforme; si la température ne s'abaisse pas encore sensiblement les phénomènes nerveux s'atténuent de façon si remarquable que l'inquiétude, des parents se dissipe immédiatement.

La chute thermique commence seulement le 11, soit au sixième jour du traitement. Elle s'effectue par une longue série de grandes oscillations qu'entretient une poussée de rhumatisme articulaire aigu et l'apyrexien'est définitivement réalisée que le 16 septembre, soit au trente-troisième jour de la maladie. La convalescence s'effectue sans aucun incident.

Obs. XIV. — Typhoïde grave sans réaction d'agglutination, traitée sans succès par le sérum antityphique et la bactériothérapie buccale. Guérison lente.

R... P., 22 ans entre à l'hôpital le 5 mars 1917. Le début remonte au 26 février (fièvre progressive, inappétence, anorexie, céphalée, constipation).

Le 5 mars, la température est à 41 degrés, la malade est dans un état de prostration profonde et délire, état grave.

Le 6 mars, l'hémoculture contient en abondance le bacille d'Eberth -mais la séroréaction de Widal est négative pour l'Eberth. Température 41, délire continu, leucocytes 3.000.

Le 7 mars, le sérodiagnostic est encore négatif : température 40°4, pouls 180.

Le 8 mars, sérodiagnostic négatif. On fait une injection intraveineuse de 28 centimètres cubes de sérum antityphique, les taches rosées apparaissent, la température est toujours au-dessus de 40.

Le 9 mars, la température est descendue à 39, le poulx est à 120.

Le 10 mars, nouvelle injection de 35 centimètres cubes de sérum, température le matin 40°4, le soir 40°6.

Le 11 mars, température : matin 40°2, soir 40°2, l'état est toujours grave, l'urine contient une forte proportion d'albumine.

Le 12 mars température : matin 40°1, soir 40°5, injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 14 mars, devant l'échec de la sérothérapie on commence le traitement par le vaccin mixte T. A. B., qui est remplacé le lendemain par un auto-vaccin.

Le 16 mars, la température ne dépasse pas 39°5 mais la malade fait une hémorragie intestinale.

Le 17 mars, la température se maintient entre 38 et 39, le poulx est à 100, la malade fait une éruption sérique.

Du 18 mars au 6 avril, la température décrit une série ininterrompue de grandes oscillations dont quelques-unes vont de 37 à 39°5. Le vaccin malgré son administration régulière ne parvint pas à la faire baisser définitivement. D'ailleurs une hémoculture pratiquée le 28 est encore positive et le séro-diagnostic encore négatif. Le microbe de la malade est fortement agglutiné par le sérum d'un autre typhique.

Le 10 avril, enfin après quarante-quatre jours de maladie la température redevient normale. La malade sort guérie de l'hôpital le 28 avril.

Obs. XIV. — Mme M..., entre à l'hôpital pour grippe le 22 février 1919, avec point de côté à la base gauche, râles de bronchite et râles sous-crépitaunts fins à gauche, température 39°8.

La température, les jours suivants se maintient entre 40 et 41 avec quelques grandes oscillations. Le 4 mars, apparition de taches rosées ; l'hémoculture pratiquée le 5 est + + Eberth.

Le traitement par le vaccin commencé le 6. La température baisse les jours suivants de 1 degré environ et oscille entre 38 et 39°5.

Le 11, on note une aggravation des signes pulmonaires avec apparition d'un souffle rude à droite et d'une large zone de matité, en même temps la température s'élève et la malade meurt le 13 mars avec des symptômes asphyxiques au neuvième jour du traitement vaccinal (probablement du 15^e au 20^e jour de la maladie).

A l'autopsie on constate des foyers multiples de broncho-pneumonie aux deux poumons avec prédominance des lésions à droite. Au niveau de l'intestin grêle les plaques de Peyer sont presque complètement cicatrisées, les ulcérations sont comblées, les bords émoussés, le travail de réparation est presque partout achevé.

Vers la même époque un typhique non traité, parvenu à peu près à la même période de la maladie, mourait à l'hôpital, avec des lésions profondes de l'intestin, il fut possible de comparer les deux pièces anatomiques dont le contraste était des plus remarquables.

Obs. XIV. — Typhoïde grave avec flore anaéro-bique intestinale extrêmement riche. Action peu efficace du vaccin. Guérison après trente-cinq jours.

Mme J. . . , 24 ans, typhoïde sévère avec température en plateau (40°-41°). Diarrhée abondante, ventre ballonné, troubles nerveux accusés. Taches rosées. Hémoculture et sérodiagnostic ++ Eberth. Traitement commencé vers le douzième jour. Quatre jours après le début la courbe esquisse un léger fléchissement, les selles sont extrêmement fétides, un examen bactériologique montre l'existence de très nombreux anaérobies. En même temps l'état général paraît nettement amélioré, mais les urines restent rares et la fièvre se maintient entre 39 et 40 degrés.

Le dix-neuvième jour la fièvre s'abaisse quelque peu mais le 21 apparaît une douleur abdominale très vivée avec localisation précise au point de Mac Burney et empâtement prononcé, un chirurgien appelé conseille le traitement médical de l'appendicite. La malade garde la glace sur le ventre pendant quatorze jours, puis la température s'abaisse assez brusquement et la guérison s'achève.

CONCLUSIONS

1° La possibilité de réaliser l'état d'immunité en portant au contact de la muqueuse digestive des antigènes microbiens, ne peut plus être mise en doute à l'heure actuelle.

2° L'étude du mécanisme de cette vaccination a montré que, dans le cas des infections du groupe typhique, il s'agit surtout d'une immunité locale, ayant pour siège la paroi intestinale elle-même.

3° Parallèlement à la méthode thérapeutique des injections vaccinales au cours des infections typhoïdiques il est aujourd'hui possible d'étudier la bactériothérapie digestive dont on peut préciser ainsi les règles :

a) Donner la préférence à la voie buccale, qui, tout en étant plus commode que la voie rectale permet seule de porter le vaccin dans l'intestin grêle, *loco dolenti* ;

b) Administrer de larges doses de corps microbiens, surtout si l'on utilise un vaccin rendu stérile par chauffage à une température relativement élevée ;

c) Proscrire toute médication antithermique ou anti-

septique, qui paraît susceptible de s'opposer dans une certaine mesure au développement de l'immunité ;

d) Instituer le traitement le plus tôt possible, donner le vaccin de façon ininterrompue pendant toute la durée de la période fébrile et ne suspendre le traitement que plusieurs jours après le retour de l'apyrexie.

4° Ainsi administré le vaccin s'est montré d'une innocuité complète ; aucun malade n'a paru aggravé par son emploi ; de ce fait, on ne lui connaît aucune contre-indication.

5° Sous l'influence du traitement les phénomènes généraux et nerveux s'amendent très rapidement ; le malade se réveille, perd le masque typhique, retrouve vite le sommeil et l'appétit. La température s'abaisse presque parallèlement. Parfois (28 o/o des cas) la maladie tourne court et avorte, plus souvent (35 o/o) elle descend de façon un peu moins rapide, soit par grandes oscillations décroissantes, soit en lysis prolongé.

La diarrhée subit une amélioration parallèle, la langue s'humidifie et se nettoie, le taux des urines augmente.

6° La maladie est en moyenne notablement raccourcie dans son évolution, les rechutes sont des plus rares, les complications intestinales ne s'observent pour ainsi dire plus chez les malades traités avant que les lésions graves ne soient constituées. La mortalité semble considérablement abaissée.

7° Lorsque le vaccin paraît rester sans effet sur l'évolution de la maladie, avant toute autre explication, on

doit rechercher avec grand soin les infections associées (entérocoque... et surtout anérobies) qui, de plus en plus paraissent jouer un rôle de premier plan comme facteurs de gravité dans les fièvres typhoïdes.

8° Par sa simplicité, son innocuité, les résultats déjà acquis, la bactériothérapie antityphique *per os* mérite d'être soumise à la plus large expérimentation clinique.

Vu : le Président de la thèse,

GILBERT

Vu le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Besredka (A.)*. — Infection et immunisation par voie buccale contre la dysenterie et les états typhoïdes (Bulletin de Inst. Past., 1920, p. 121).
- De la Vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale (Ann. Inst. Past., 1919, n° 12).
- De la fièvre paratyphoïde B expérimentale, du mécanisme de l'immunité dans la paratyphoïde B ; de la vaccination par la voie buccale (Compt. rend. Ac. Sciences, 29 juillet 1918).
- Mécanisme de l'infection typhique chez le lapin, vaccination antityphique par la voie buccale (C. R. Ac. Sc., 30 juin 1919).
- Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination antidysentérique par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique (Ann. Inst. Past., mai 1919, p. 301).
- Besredka (A.) et Bassèches*. — Des virus sensibilisés, vaccination antiparatyphique B (Ann. Inst. Past., 1918).
- Brieger et Ehrlich*. — Ueber auftreten des malignen oedems bei typhus abdominalis (Berl. Klin. Woch., 30 oct. 1882).
- Bruckner*. — Des essais d'immunisation par la bouche (Zeitsch. f. Immun., t. VIII, 9 janvier 1911).
- Bruce (David), Leishmann, Almrotte, Wright*. — Report of antityphoid committee. Londres, 1913.
- Calmette, Guérin et Breton*. — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye, infection et essais de vaccination par la voie digestive (Ann. Inst. Past., 1907, p. 401).

Courmont et Devic. — Ac. Sc., 6 nov. 1916.

Courmont et Rochaix. — De l'immunis. contre le staphylocoque pyogène par voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 17 fév. 1913).

— L'immunisation par voie intestinale. Vaccination antityphique intestinale (C. R. Ac. Sc., 20 mars 1911).

— De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale (C. R. Ac. Sc., 10 avril 1911).

— De la durée de l'immunis. par voie intestinale contre l'infection éberthienne expérimentale du lapin (C. R. Ac. Sc., 27 nov. 1911).

— La Vaccination contre l'infection pyocyanique par la voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 10 juillet 1911).

— Essais négatifs d'immunisation antituberculeuse par la voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 7 août 1911).

— La Vaccination antityphique par voie intestinale (Preses médicale, 3 juin 1911).

— Immunisat. contre l'infection éberthienne expérimentale chez le lapin (Journ. Phys. et Path. génér., 15 nov. 1911).

— Essais de traitement de la fièvre typhoïde par des lavements de culture de bacilles d'Eberth tués par la chaleur (Soc. méd. hôp., 17 mai 1912).

— Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives (C. R. Soc. Biol., 16 mai 1908).

Duncan (Ch.). — Une nouvelle méthode de vaccinothérapie et de prévention des infections (Med. Record, 1911, p. 567).

Dubarry. — La Vaccination antityphoïdique par la voie gastro-intestinale (C. R. Ac. Sc., 25 mai 1915).

Fornario. — Vaccination anti-pesteuse par la voie gastrique et la voie rectale (C. R. Soc. Biol., 1^{er} fév. 1908).

Fourrier (L.) et Schwartz (A.). — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par voie digestive (Bulletin méd., 27 mars 1920).

Garnier et Simon. — Septicémie à microbes anaérobies au cours des divers états infectieux (Soc. méd. Hôp., 18 oct. 1907).

Georgel. — Vaccination et vaccinothérapie antityphoïdiques par voie gastro-intestinale. Thèse de Lyon, janv. 1917.

Kurt et Korte. — Contribution à la connaissance de la paratyphoïde (Zeit. f. Hyg., 1903, p. 243).

- Lœffler.* — Sur l'immunité « per os » (Leuthold Festschrift, Bd 1, p. 1906).
- Loris Melikow.* — Les anaérobies dans la fièvre typh. (Ann. I. P., 1913, p. 541).
- Lumière et Chevrotier.* — Sur la Vaccinat. antityphique par voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 19 janvier 1914).
- La typhovaccination par voie gastro-intestinale est-elle possible ? (Soc. therap., 1915, p. 40).
- La vaccination par voie digestive (Soc. therap., 1915, p. 129).
- Sur la bactériothérapie antigonococcique empruntant la voie intestinale (Soc. therap., 14 juin 1916).
- Mercatelli.* — Sur la vaccination antipesteuse par la voie gastrique (Riforma medica., 1902, p. 362).
- Méry.* — Note sur 2 cas d'abcès gazeux consécutifs à des injections hypodermiques terminés par la guérison (Soc. méd. hôp., 23 fév. 1900).
- Metchnikof et Besredka.* — Recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale (Ann. Inst. Past., 1911, p. 193).
- Richet (Ch.).* — Immunité, anti-anaphylaxie et leucocytes après ingestion (C. R. Soc. Biol., 3 mars 1911).
- Tchitchkine.* — Essai d'immunisation par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique (Ann. I. P., 1905, p. 335).
- De l'action du streptocoque et de sa lysine introduits par voie buccale et de quelques questions qui s'y rattachent (Ann. IP., 1906, p. 499).
- De l'influence de l'ingestion des bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin (Ann. I. P., 1904, p. 576).
- Teissier, Duvoir et Gastinel.* — Journ. de Phys. et de Path. génér., 1912, p. 1034.
- Tremolière, Læw et Maillard.* — Recherches sur la vaccination antityphoïdique par la voie digestive (Bull. Ac. Méd., 26 octobre 1915).
- Vincent (H.).* — Action du gros intestin sur la toxine tétanique (C. R. Soc. Biol., 1^{er} février 1908).
- Sur le mode de destruction de la toxine tétanique dans l'estomac (C. R. Soc. Biol., 2 mai 1908).
- Peut-on immuniser contre la fièvre typhoïde par la voie buccale (Presse méd., 1914, n° 76).
- Wassermann et Citron.* — Des lieux de production des subs-

tances immunisantes typhiques (Zeits. fur Hyg., 19 mai 1905).

— L'immunité locale des tissus et son importance pratique (Deut. med. Woch., 13 avril 1905).

Weinberg et Françon. — Un cas de gangrène gazeuse chez un typique (Soc. méd. hôp., 12 déc. 1919).

Wolf. — Immunisation « per os » (Munch. Med. Woch., 1908, n° 6).

Yoshida. — Ueber immunizierung « per os » (Arch. f. hyg., t. LXIX, f. 1, p. 21).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Historique.....	14
Conditions de l'immunisation.....	21
Les Résultats de la bactériothérapie sous-cutanée.....	26
La Bactériothérapie par la voie digestive.....	33
Les Résultats thérapeutiques.....	39
Observations.....	53
Conclusions	71
Bibliographie.....	75
Table des matières.....	79

